

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1940

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PRÉSENTÉE PAR

Annie, Madeleine LOGEAS

Née le 25 Mars 1911, à Nantes (Loire-Inf.)

Ancienne Interne des Hôpitaux de Paris

LA
GALACTORRHÉE

Président : M. LOEPER, Professeur

PARIS

Librairie LOUIS ARNETTE

2, rue Casimir-Delavigne

1940

ANNÉE 1940

N°.....

THÈSE
POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PRÉSENTÉE PAR

Annie, Madeleine LOGEAI

Née le 25 Mars 1911, à Nantes (Loire-Inf.)

Ancienne Interne des Hôpitaux de Paris

LA
GALACTORRHÉE

Président : M. LOEPER, Professeur

PARIS

Librairie Louis ARNETTE

2, rue Casimir-Delavigne

1940

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	Robert DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	PASTEUR-VALLEBY- RADOT.
Pathologie chirurgicale	MONDOR.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	AUBERTIN.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LÉVY-VALENSI.
Pathologie expérimentale et comparée	Henri BÉNARD.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
Clinique Médicale	ABRAMI.
	FIESSINGER.
	LOEPER.
	RATHERY.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	LAIGNEL-LAVASTINE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNÉO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	VELTER.
Clinique urologique	CHEVASSU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	JEANNIN.
	LÉVY-SOLAL.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	HARVIER.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	Maurice VILLARET.
Clinique de la tuberculose	TROISIER.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique de cardiologie	LAUBRY.
Clinique de neuro-chirurgie	Clovis VINCENT.
Assistance médico-sociale	N...
	HAZARD
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	SANNIÉ.
	VERNE.

II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.

AMELINE	Pathologie chirurgicale.
BARIÉTY	Pathologie médicale.
BERNARD (E.).	Pathologie médicale.
BEZANÇON (J.).	Hydrologie.
BONNET	Bactériologie.
BOULANGER ..	Chimie.
BOULIN	Pathologie médicale.
BROUET	Pathologie médicale.
BULLIARD ...	Histologie.
CACHERA	Pathologie médicale.
CORDIER	Anatomie.
COSTE	Pathologie médicale.
COUVELAIRE (Roger)	Urologie.
DELARUE ...	Anatomie pathologique.
DELAY	Pathologie médicale.
DEGREZ (H.).	Physique.
DESOILLE ...	Médecine légale.
DIGONNET ..	Obstétrique.
DOGNON	Physique.
FEVRE.....	Pathologie chirurgicale.
FUNCK-BREN- TANO.....	Pathologie chirurgicale.
GALLIARD ...	Parasitologie.
GARCIN	Pathologie médicale.
M ^{me} GAUTHIER- VILLARS ...	Anatomie pathologique.
N.....	Physiologie.
DE GENNES ..	Pathologie médicale.

MM.

GIROUD	Histologie.
HAGUENAU ..	Pathologie médicale.
HALPHEN	Oto-rhino-laryngologie.
JOANNON	Hygiène.
LACOMME	Obstétrique.
LANTUEJOL..	Obstétrique.
LAVIER	Parasitologie.
LELONG	Pathologie médicale.
LEMAIRE	Pathologie expérimentale.
LENÈGRE	Pathologie médicale.
M ^{me} J. LEVY..	Pharmacologie.
MARCHAL ...	Pathologie médicale.
MÈNEGAUX ..	Pathologie chirurgicale.
MOLLARET ..	Pathologie médicale.
MOUQUIN	Pathologie médicale.
PATEL	Pathologie chirurgicale.
PETIT-DUTAIL- LIS	Pathologie chirurgicale.
RENARD	Ophthalmologie.
RICHET	Physiologie.
SÈNEQUE	Pathologie chirurgicale.
SICARD	Pathologie chirurgicale.
SOULIE	Pathologie médicale.
SUREAU	Obstétrique.
TURPIN	Pathologie médicale.
WILMOTH	Pathologie chirurgicale.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.
BUSQUET	Pharmacologie.
CHAILLEY.....	
BERT	Physiologie.
GUÉNIOT	Obstétrique.
HEITZ-BOYER.	Pathologie chirurgicale.

MM.

LARDENNOIS.	Pathologie chirurgicale.
LE LORIER ..	Obstétrique.
NEVEU.....	
LEMAIRE ...	Parasitologie.
VAUDESCAL ..	Obstétrique.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

MM.		MM.	
ALAJOUANINE.	Clinique médicale.	BASSET.	Clinique chirurgicale.
BRULÉ.		BROCO.	
CATHALA		CADENAT.	
CHABROL.		GATELLIER.	
CHEVALLIER		DE GAUDART	
DONZELOT.		D'ALLAINES.	
DUVOIR.		LEVEUF.	
GASTINEL		MOULONGUET.	
HUGUENIN		MOURE.	
LAROCHE (G.).		QUENU.	
LIAN.			
MOREAU			
PIÉDELIEVRE.			
SÉZARY.			
MM.			
ECALLE.	Clinique obstétricale.		
METZGER.			
PORTES.			
VIGNES.			

V. — CHARGES DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé.	Education physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
N.	Stomatologie.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LOEPER

*Qui m'a fait le grand honneur d'accepter la
présidence de cette thèse.*

A MON MAITRE

MONSIEUR LE DOCTEUR ETIENNE MAY

*Qui m'a fourni les documents nécessaires à
cette thèse et m'a guidée de ses conseils; qu'il
me permette de lui exprimer ici toute ma
reconnaissance et mon respectueux attachement.*

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

STAGE

1930-1931 : MONSIEUR LE PROFESSEUR BEZANÇON.

MONSIEUR LE PROFESSEUR DUVAL.

1931-1932 : MONSIEUR LE DOCTEUR LOUIS RAMOND.

EXTERNAT

1932-1933 : MONSIEUR LE DOCTEUR WIART.

MONSIEUR LE DOCTEUR CAIN.

1933-1934 : MONSIEUR LE PROFESSEUR OMBREDANNE.

MONSIEUR LE DOCTEUR AMEUILLE.

1934-1935 : MONSIEUR LE DOCTEUR ETIENNE MAY.

INTERNAT

1935 : MONSIEUR LE PROF. AGRÉGÉ HAGUENAU.

1936-1937 : MONSIEUR LE PROF. AGRÉGÉ DUVOIR.

MONSIEUR LE DOCTEUR BASCH

(In memoriam).

1937-1938 : MONSIEUR LE DOCTEUR ETIENNE MAY.

1938-1939 : MONSIEUR LE DOCT. ARMAND-DELILLE.

MONSIEUR LE DOCTEUR WEILL-HALLE.

A MES AMIS

INTRODUCTION

On donne le nom de galactorrhée à l'écoulement de lait ou de colostrum, en dehors de la lactation physiologique.

C'est un phénomène assez fréquent qui, de tous temps, a frappé l'imagination, et dont on retrouve de nombreuses observations depuis Hippocrate jusqu'à nos jours.

Mais, si les observations anciennes sont nombreuses, elles ne nous sont rapportées, le plus souvent, que comme des faits cliniques plus ou moins étranges, sans que les anciens auteurs aient cherché à leur donner une signification physiologique.

Ce n'est que depuis peu de temps, grâce surtout aux remarquables travaux des auteurs américains sur le rôle de l'hypophyse dans la lactation, que certaines galactorrhées ont pu trouver un substratum physiologique solide. Mais, à côté des galactorrhées facilement rapportées à leurs causes, il reste un bon nombre de cas pour lesquels les explications invoquées demeurent hypothétiques, soit que les observations nous parviennent incomplètes, soit que l'étendue actuelle de nos connaissances se montre insuffisante.

HISTORIQUE

Déjà signalée par Hippocrate, la galactorrhée fait l'objet de l'aphorisme IX, sect. V :

« *Hippocrates, quem sanioris medicæ artis patrem omnes hodieque suspiciunt ac reverentur, mulieres quas menstrua deficiunt, lac habuere posse, etiamsi nec pregnantæ sint, nec perperint, jam dudum fassus est a præ se tulit.* »

Cet aphorisme eut pendant longtemps une importance en médecine légale, et c'est ainsi qu'il fut cité par Christophorus pour défendre une jeune fille accusée d'avoir perdu sa virginité parce qu'elle présentait un écoulement de lait.

La galactorrhée fait l'objet des thèses de Paris de Polycarpus Fredericus Schacher en 1842 : « *De lacte virorum ac virginum, num illud nutriendo infante sufficiat.* »

De Moreau en 1842 : « Des causes de la sécrétion de lait dans les mamelles. »

De Capron en 1877 : « Des anomalies de la sécrétion mammaire. »

De Duval en 1881 : « De la sécrétion mammaire non puerpérale. »

De Reynier en 1912 : « Contribution à l'étude des anomalies de la sécrétion lactée. »

De Fallourd enfin, en 1934 : « Sur un cas de galactorrhée ».

LIMITATION DU SUJET

Nous n'aurons en vue dans cette étude que la galactorrhée pathologique, survenant en dehors des épisodes normaux de la vie génitale, aussi bien chez l'homme que chez la femme, éliminant ainsi :

La galactorrhée du nouveau-né, ou « lait de sorcière », très fréquente puisqu'elle survient presque dans la moitié des cas (Lyons, *Proc. Soc. Exp. B. M.*, octobre 37), aussi bien chez le garçon que chez la fille.

Il s'agit le plus souvent d'un écoulement peu abondant, durant du 5^e au 30^e jour en moyenne et disparaissant sans complications.

Exceptionnellement, on a pu signaler des durées très prolongées, 11 mois dans un cas rapporté par Fonseca e Castro, mais il y avait eu manœuvre d'expression.

Au point de vue physiologique, cet écoulement de colostrum ou de lait peut s'expliquer facilement (Florentin, *Revue Médicale de Nancy*, oct. 36; Lyons, *Proc. Soc. Exp., B. M.*, oct. 37).

En effet, anatomiquement et histologiquement, ces glandes mammaires sont en miniature des glandes en lactation.

Elles subissent, pendant la vie intra-utérine, l'action de la folliculine placentaire amenant une hypertrophie mammaire;

après la naissance, celle d'une hormone hypophysaire de lactation. Brouha et Collin (Congrès de physiologie, 1935), en expérimentant sur les cobayes, ont en effet montré qu'il existe une « crise hypophysaire » coïncidant avec l'époque de la naissance : à ce moment, et dans les quelques jours qui suivent, la glande pituitaire excrète une grande partie de ses hormones dans les vaisseaux sanguins, et Lyons a mis en évidence cette hormone hypophysaire mammatropique dans les urines des nouveaux-nés.

La galactorrhée de la puberté, beaucoup plus rare, survenant également dans les deux sexes (Apert, *Bulletin Médical*, janvier 31).

C'est le plus souvent une galactorrhée transitoire qui disparaît dès que l'équilibre endocrinien est établi. Rivoire (*P. M.*, mars 1932) l'explique par un développement fonctionnel de l'hypophyse plus rapide que celui des glandes génitales.

Elle disparaît dès que la production de folliculine ou de testostérone est suffisante pour inhiber l'hormone hypophysaire de lactation.

La galactorrhée de la ménopause, rare, s'explique comme celle de la castration par une disparition de l'activité hypophysaire.

Dans cette étude, nous envisagerons donc successivement :

— Le développement et l'histologie de la glande mammaire.

— La physiologie de la lactation.

— Les observations cliniques de galactorrhée, en essayant de les classer d'après les syndromes pathologiques au cours desquels la sécrétion lactée est apparue.

— Enfin, nous nous efforcerons de donner à ces observations une explication pathogénique, en confrontant les renseignements cliniques avec ceux apportés par l'étude de la physiologie de la lactation.

Disons tout de suite que la liste des observations est forcément incomplète et que bon nombre de galactorrhées gardent une pathogénie obscure.



EMBRYOLOGIE, DÉVELOPPEMENT ET HISTOLOGIE DE LA GLANDE MAMMAIRE

PERIODE EMBRYONNAIRE

Les travaux de Langer (1851) et Kolliker (1852) ont montré les premiers que la formation de la glande mammaire est en tous points comparable à celle des glandes sébacées.

La première ébauche apparaît très rapidement, elle est déjà visible chez l'embryon de 9 à 10 mm., sous forme de deux bandes épithéliales épaissies, allant d'une extrémité à l'autre de l'embryon ; ce sont les *bandes lactées* de Schwalbe, qui s'amincissent secondairement pour donner les *crêtes lactées* de Schultze. Les crêtes à leur tour se résorbent en majeure partie pour ne plus laisser que les *boutons mammaires*, au nombre de deux, symétriques et à la région pectorale chez l'homme.

Anormalement, il peut persister des mamelons surnuméraires (polythélie) ou même des mamelles (polymastie) qui se trouveront alors distribués sur la ligne embryonnaire des bandes lactées, de l'aisselle à la grande lèvre.

Les boutons mammaires ou *ébauches épithéliales primaires* de Rein passent par plusieurs stades : proéminent, aplati, invaginé. A ce moment, ils s'accroissent rapidement pour prendre une forme de massue qui, par sa surface invaginée, donne naissance aux bourgeons épithéliaux ou *ébauche épithéliale secondaire* de Rein. Ces bourgeons, en s'enfonçant dans la profondeur, vont se développer de deux façons du 5^e au 6^e mois : les uns, courts et trapus, donneront les glandes cutanées de la mamelle ; les autres, grêles et longs, sont à l'origine du système galactophore. Celui-ci se constitue vers le 7^e mois par ramifications dichotomiques, donnant successivement :

les canaux primaires ou lobaires ;

— secondaires ou intralobaires ;

— ternaires ou interlobulaires ;

— quaternaires ou intralobulaires.

Les canaux d'abord pleins se creusent secondairement d'une lumière prenant l'aspect définitif des canaux galactophores, à paroi formée de 3, puis de 2 couches de cellules épithéliales doublées par un revêtement conjonctif. Quant aux renflements terminaux ou acini, leur structure est discutée :

— bistratifiée comme des galactophores pour Czerny (1890) ;

— unistratifiée comme l'acinus adulte pour de Sinety (1875), Gruber (1924), Grynfeldt (1936).

Ces éléments épithéliaux sont groupés en autant de lobes qu'il y avait de bourgeons dans l'ébauche épithéliale secondaire (16 à 25 chez l'homme) et sont

enveloppés par un tissu conjonctif lâche, très richement vascularisé.

Les galactophores d'un lobe aboutissent à un seul canal primaire qui débouche isolément à la surface du mamelon, après s'être renflé en *sinus galactophore*.

Dès la naissance, la glande mammaire constitue une glande adulte en miniature; elle est composée (Czerny) de canaux réguliers, ramifiés, se terminant par des renflements en massue qui sont de véritables acini. Elle possède une aptitude sécrétoire marquée, se manifestant fréquemment par l'apparition dès le 2^e ou 3^e jour, du « lait de sorcière » correspondant dans les grandes lignes à la sécrétion lactée de l'adulte. Les vésicules et les galactophores participent à la formation de ce « lait de sorcière ».

Cette aptitude sécrétoire n'est pas l'apanage unique de la race humaine : en effet, on peut l'observer chez le lapin, le chat, le cobaye, la chauve-souris.

Cette activité fonctionnelle, due au fait qu'à la phase embryonnaire les glandes mammaires de la mère et de l'enfant sont soumises aux mêmes influences hormonales, sera d'ailleurs éphémère; en effet, la glande mammaire va passer par une longue période de repos qui durera jusqu'à la puberté.

PERIODE IMPUBERE

C'est une période de repos. Les acini prennent l'aspect de petites vésicules à *épithélium bistratifié*; ce sont de simples bourgeons renflant l'extrémité des

canalicules, et tous les auteurs reconnaissent à la glande mammaire une structure purement canaliculaire pendant la période impubère. L'accroissement — à peu près identique chez le mâle et la femelle — de ce système canaliculaire, est variable suivant les espèces animales, mais il n'y a jamais formation d'acini (Turner, 1932).

A LA PUBERTE ET AUX PERIODES D'ACTIVITE SEXUELLE EN DEHORS DE LA GESTATION

La glande mammaire subit des modifications qui évoluent le plus souvent parallèlement aux modifications de l'appareil génital, pendant ses périodes d'activité.

Suivant les espèces animales, les ovulations sont plus ou moins fréquentes et les différentes phases de l'activité sexuelle plus ou moins différenciées.

L'ovulation étant le phénomène essentiel, c'est par rapport à elle que l'on peut définir :

— une phase préparatoire, *folliculinique*, pendant laquelle la glande mammaire subit des modifications portant uniquement sur les éléments canaliculaires. Il se produit une prolifération importante des canaux dont la lumière se dilate; la formation de bourgeons terminaux qui se distinguent des acini par une paroi *bi* ou *tristratifiée*. Au niveau du stroma conjonctif existe un œdème localisé avec infiltration leucocytaire importante.

— Une phase *folliculino-lutéinique*, après l'ovulation, phase préparatoire à la nidation, caractérisée

au niveau de la glande mammaire par une prolifération alvéolaire : il apparaît de véritables acini à épithélium *unistratifié*. Dans certains cas, l'activité glandulaire peut s'accompagner de phénomènes sécrétoires: c'est la galactorrhée cataméniale. Ces phénomènes sécrétoires ne sont d'ailleurs pas l'appanage unique de la femme et Lépinay (*Rev. de Path. Comp.*, déc. 32) les a observés chez les chiennes et les chattes à l'époque où elles auraient mis bas si elles avaient été fécondées.

Cette poussée mammaire est prémenstruelle, elle commence huit jours environ avant les règles, pour entrer dans une phase de régression dès l'apparition des règles.

Ce parallélisme entre cycle mammaire et cycle génital n'est pas commun à toutes les espèces animales, il n'existe que chez les animaux à cycle long, avec phase folliculino-lutéinique bien différenciée (cobaye, chienne).

Dans les espèces à cycle court (rat, souris) la phase lutéinique est pratiquement inexistante et Gardner, sacrifiant 43 souris femelles à des âges divers, a conclu qu'on ne peut établir aucune corrélation entre l'aspect de la glande mammaire et le cycle œstral.

Dans les espèces à ovulation provoquée (lapin, furet), les constatations sont divergentes. Ancel et Bouin (1911) ont observé chez la lapine un développement important des canaux et l'apparition de bourgeons terminaux. Hammond et Marshall (1930)

n'ont observé aucune modification de la glande mammaire chez le furet.

On peut cependant dire qu'il existe un parallélisme net entre le cycle mammaire et le cycle génital, mais nous ne devons pas aller plus loin dans nos conclusions; en effet, rien ne prouve la subordination directe de la glande mammaire à l'appareil génital.

PERIODES D'INACTIVITE SEXUELLE APRES LA PUBERTE

Ces périodes correspondent à l'absence de maturation folliculaire. La glande mammaire entre alors dans une phase de régression et subit une véritable involution; elle prend une structure voisine de celle qu'elle présentait à la période impubère par atrophie des formations épithéliales, les alvéoles sécrétantes néoformées voient leur surface se plisser. L'assise épithéliale sécrétante se détache.

Il en résulte une structure canaliculaire avec bourgeons terminaux bistratifiés.

Cette régression est variable suivant les espèces animales, mais d'autant plus marquée que l'intervalle est plus grand entre deux maturations folliculaires (Schil, 1912).

LA GLANDE MAMMAIRE PENDANT LA GESTATION

Les travaux d'Ancel et Bouin sur la lapine, en 1911, travaux exposés dans la thèse de leur élève Schil (Nancy, 1912), permettent d'individualiser deux

phases dans le développement de la glande mammaire au cours de la gestation :

— phase de développement gravidique caractérisée par un accroissement rapide de la glande;

— phase glandulaire gravidique caractérisée par l'activité glandulaire déterminant les phénomènes sécrétoires.

Le développement gravidique prolonge et complète les modifications mammaires observées au cours du cycle sexuel.

Il est caractérisé, macroscopiquement, par une augmentation considérable du volume de la glande mammaire. C'est ainsi que, chez la souris, les aires glandulaires qui, au repos, mesurent 3 cm. 1/2 sur 2 cm. 1/2 et sont séparées les unes des autres par 4 cm. environ, atteignent, dès le 5^e jour après l'accouplement, de 6 à 8 cm. sur 4 à 5, et deviennent confluentes d'un même côté de la ligne médiane, formant ainsi une seule nappe glandulaire.

Au point de vue anatomique, ce développement gravidique est caractérisé par trois ordres de faits :

— prolifération de l'appareil excréteur canaliculaire, prolifération maxima à la fin du deuxième mois chez la femme;

— édification de l'appareil sécréteur alvéolaire;

— congestion considérable du tissu conjonctif péri-canaliculaire.

Les canaux excréteurs forment une véritable arborisation par ramification dichotomique du centre à la périphérie, où la prolifération est maxima. A ce

moment, disent Ancel et Bouin, « les dernières ramifications se sont recouvertes de nombreuses digitations pédiculées, qui donnent l'impression de « feuilles attachées par leur pétiole sur les plus fins « rameaux d'un arbre ». Quand le développement de l'appareil excréteur est terminé, commence l'édification de l'appareil sécréteur alvéolaire qui prend un volume colossal.

A l'extrémité de chaque canal se constitue *le lobule*, formé par un groupe d'acini. Les lobules voisins, séparés entre eux par du tissu conjonctif, forment un *lobe*.

A ce moment, la structure tubulo-alvéolaire de la glande est typique.

L'aspect histologique de l'acinus est bien défini grâce aux travaux de Maziarski, en 1902 ; il a la forme d'une vésicule sacciforme rattachée au galactophore terminal par un collet. La structure de la vésicule est la suivante :

Rangée unique de cellules cubiques, régulières, sécrétantes, bordées en dehors par des cellules myo-épithéliales qui constituent un dispositif contractile, analogue aux paniers de Boll des glandes salivaires (Lacroix, 1894).

En même temps, le tissu conjonctif se modifie : il est repoussé à la périphérie par le développement prépondérant du tissu épithélial, autour duquel il forme une zone péri-glandulaire dense de soutien.

Au contraire, autour des galactophores, le tissu conjonctif est mince et délicat, c'est le « tissu du

manteau » de Berka. Richement vascularisé, il devient le siège d'une infiltration œdémateuse et leucocytaire intense.

La phase glandulaire gravidique

Elle est caractérisée par un élément essentiel: l'apparition de la *sécrétion colostrale*.

Les modifications histologiques de la glande mammaire à ce stade ont été étudiées par Ancel et Bouin, en 1911, par Grynfeldt qui les expose dans sa thèse, en 1936.

La date d'apparition de cette sécrétion est discutée :

— tardive, ne commençant que quand le développement glandulaire est terminé (Ancel, Bouin et Schil) ;

— très précoce, dès le début de la gravidité (Schultze, 1933 ; Jeffers, 1935). Cette dernière théorie étant actuellement admise.

Les modifications de la glande mammaire sont alors très apparentes :

Sur une coupe, on constate de nombreux îlots blanchâtres correspondant aux acini distendus par la sécrétion; de ces îlots partent des canaux excréteurs dilatés. Ces îlots deviennent de plus en plus nombreux, de plus en plus importants et finissent par confluer.

Le colostrum est formé par les mêmes éléments constitutifs que le lait, mais il en diffère par la pro-

portion respective des protides et des lipides; de plus, il est caractérisé par la présence des corpuscules de *Donné*.

Grynfelt a fait du processus histologique et cytologique de la sécrétion colostrale, une étude très complète qui permet d'individualiser un véritable cycle sécrétoire de la cellule épithéliale de l'acinus.

Ce cycle comprend deux phases :

- une phase d'élaboration,
- une phase d'excrétion.

La phase d'élaboration aboutit à la production par les histiocytes de lipides et de protides.

Les lipides sont constitués par des enclaves cytoplasmiques de taille variable.

Les protides comprennent :

- les granulations intracytoplasmiques,
- les massues superapicales, qui semblent formées par des produits qui filtrent à travers la membrane apicale et s'accumulent au-dessus d'elle, d'abord sous forme de simple renflement convexe, prenant secondairement la forme de massues.

Il n'y a, au cours de l'élaboration colostrale,

- ni anteropulsion du noyau,
- ni formation de dômes cellulaires comme on le verra au cours de la sécrétion lactée.

L'excrétion est très simple. La tétée n'intervenant pas pour évacuer le produit sécrété, elle se fait sur le mode *méocrine* pur :

Les massues superapicales se libèrent par leur base ; les boules adipeuses distendent puis rompent

la membrane apicale, elles sortent, entraînant avec elles les granulations intracytoplasmiques.

Les cavités glandulaires contiennent alors :

Des globules de colostrum, des cellules lymphocyti-formes, des Monocytes, des cellules épithéliales desquamées et enfin des corps granuleux, ou *corpuscules de Donné*, caractéristiques de la sécrétion colostrale. Ce sont de petits éléments cellulaires arrondis, de taille variable, granuleux et parfois lacunaires.

Leur origine et leur signification sont des plus discutées ; il semble que leur origine est histiocytaire et que leur rôle est un rôle de résorption des produits *lipido-protidiques en rétention*.

LA GLANDE MAMMAIRE PENDANT LA LACTATION

La lactation, due à la transformation de la sécrétion colostrale en sécrétion lactée, commence deux ou trois jours après la parturition.

Macroscopiquement, la glande présente le même aspect que pendant la phase glandulaire gravidique.

Aux points de vue histo-cytologique par contre, elle subit des modifications importantes et c'est encore à Grynfelt que nous aurons recours pour en donner une description.

Le mode de sécrétion lactée a donné lieu à trois théories diversement défendues :

— *La théorie holocrine* qui assimile la glande mammaire à une glande sébacée (Nasse, 1840 ; Kolliker, 1852 ; Virchow, 1868). Le liquide de sécrétion

est le résultat de la fonte graisseuse de la totalité des cellules glandulaires.

— *La théorie mérocrine* (Langer, 1871 ; Benda, 1893 ; Bertkan, 1907). La sécrétion est formée par des gouttes de graisses évacuées au niveau de son apex, sans destruction de la cellule.

— *La théorie holomérocrine* (Heidenham, 1880 ; Limon, 1902 ; Brouha, 1905 ; Schil, 1912). La sécrétion lactée participe d'un double processus : élaboration et destruction d'une partie seulement de la cellule.

Grynfeldt, dans sa thèse (1936), fait la critique de ces diverses théories : pour lui, la sécrétion lactée d'allaitement est une sécrétion *trophocrine*, l'erreur des auteurs qui tiennent cette sécrétion pour holocrine vient du fait qu'ils ont noté une abrasion cellulaire dans la mamelle qui vient d'être tétée. Mais c'est là un phénomène mécanique secondaire qui assure la maintenance de la sécrétion trophocrine.

Le cycle sécrétoire peut être divisé en 3 phases :

- élaboration ou sécrétion,
- excrétion,
- repos.

1° *L'élaboration* ou sécrétion a pour siège à peu près exclusif les vésicules terminales, les alvéoles ou acini glandulaires. Les cellules épithéliales sécrétantes sont disposées sur une seule rangée, elles sont caractérisées à la période de sécrétion lactée, à l'op-

posé de celle de la sécrétion colostrale, par leur grande inégalité de taille.

Entre le pied de ces cellules et la membrane propre de la vésicule terminale se trouvent des cellules myo-épithéliales :

— En période de repos, la cellule est cubique, basse, le protoplasme est finement granuleux avec quelques vacuoles, un chondriome et un appareil de Golgi réduit.

— Le noyau, toujours unique chez la femme, est basal. C'est un noyau clair, vésiculeux, comprenant une vacuole. Il n'est jamais éliminé en entier et c'est seulement par usure cellulaire qu'il fournit les nucléines du lait.

— *En période d'élaboration*, le cytoplasme, dans la partie inférieure de la cellule, est le siège d'un développement progressif : le *tugor* déterminant une ascension du noyau ou *antéropulsion* de Launoy.

— En même temps, le cytoplasme prend un aspect strié traduisant des zones hydratées. Ces stries sont concentriques au noyau et donnent à la cellule un aspect feuilleté caractéristique.

— Le développement du chondriome est maximum à la phase où la zone infranucléaire est la plus turgide ; il est formé de chondriocontes longs et flexueux assez réguliers, tous parallèles.

— L'appareil de Golgi est formé par un réseau plus ou moins fragmenté répandu dans toute la cellule.

— Les enclaves lipidiques s'accumulent dans toute la cellule, mais surtout dans la zone supranucléaire formant ainsi le *dôme cellulaire* de Heidenhaim.

— Les enclaves protidiques, de dimensions variables, se forment toujours au sein d'une vacuole.

— Enfin, les *massues super-apicales* se constituent progressivement au-dessus de la membrane apicale.

2° *L'excrétion* se fait selon deux modes bien distincts :

— excrétion spontanée purement mérocrine analogue à l'excrétion du colostrum ;

— *excrétion provoquée par la tétée*. Elle est alors rapide et très spéciale et correspond à un travail cellulaire intense ; en effet, au cours de la tétée même, s'élabore la moitié du lait sécrété pendant la journée.

Au cours de la tétée, il y a une véritable abrasion des cellules glandulaires qui sont décapitées de leurs *dômes cellulaires*, mais c'est là un phénomène purement mécanique ; d'ailleurs, les cellules décapitées refont rapidement une membrane et peuvent de nouveau sécréter sur le mode mérocrine.

3° *La phase de repos*. Les cellules reviennent progressivement à la phase de repos, elles se remettent alors à sécréter sur le mode purement mérocrine et c'est à cette période que la seconde moitié du lait sécrété dans la journée se forme, la première moitié, nous l'avons vu, étant élaborée pendant la tétée.

En résumé, les différences entre les sécrétions colostrale et lactée sont les suivantes :

— Activité beaucoup plus grande au cours de la sécrétion lactée ; le turgor, l'aspect radié du cytoplasme, l'inégalité cellulaire, l'antéro-pulsion du noyau et la formation de dômes cellulaires sont l'apanage unique de la sécrétion lactée.

Par contre, les corpuscules de Donné n'existent que dans le colostrum.

Quant au mode d'excrétion, il est le même pour les deux sécrétions, en dehors des tétées ; la tétée ajoutant simplement un facteur traumatique.

LA GLANDE MAMMAIRE APRES LE SEVRAGE

La sécrétion lactée redevient d'abord une sécrétion colostrale, puis elle disparaît. Cet arrêt brutal provoque des phénomènes inflammatoires aseptiques. Puis, il y a involution de la glande, qui reprend progressivement le type de la glande pubère, avec périodes de repos et périodes d'activité sexuelle.

LA PERIODE SENILE

A partir de la ménopause, la glande mammaire subit une involution progressive et lente avec atrophie des éléments alvéolaires et structure presque uniquement canaliculaire.

PHYSIOLOGIE DE LA LACTATION

A) - HISTORIQUE

Le mécanisme humoral de la lactation a été de tous temps l'objet de nombreuses recherches et si, dès le début, toutes les théories ont nettement subordonné le fonctionnement mammaire au fonctionnement génital, le mécanisme de cette interrelation a donné lieu à de nombreuses théories.

La *théorie nerveuse* est la première en date, c'est celle du réflexe *génito-mammaire* en faveur pendant la deuxième moitié du XIX^e siècle. Cependant, toutes les expériences faites pour confirmer cette théorie ne font que l'infirmier.

— Les sections des nerfs périphériques ne modifient en rien la sécrétion lactée (Eckard, 1855; Röhrig, 1876; Laffont, 1879; de Sinety, 1879; Mironow, 1895).

— La destruction de la moelle dorso lombaire (Goltz et Ewald, 1896):

— La section du sympathique (Rein, 1880; Pfister, 1901; Basch, 1903) n'ont pas davantage d'action. Cependant, Cannon et Bright, en 1931, constatent une

mauvaise lactation chez la chienne privée de chaîne sympathique.

— Ribbert, en 1898, transplante une mamelle de lapine dans l'oreille et constate que cette mamelle se développe et sécrète normalement.

— Halban et Knauer (1900) constatent que l'ablation des ovaires entraîne une atrophie mammaire, mais la greffe ovarienne qui supprime les connexions nerveuses empêche l'atrophie.

Toutes ces expériences démontrent le rôle négatif du système nerveux et c'est ainsi que nous arrivons à un deuxième stade, celui de la théorie hormonale.

La *théorie hormonale*, annoncée pour la première fois par Stumpf en 1882, a donné lieu à de nombreuses expériences sur le rôle de l'ovaire, expériences qui se résument ainsi :

— La castration chez l'animal ou la femme impubère empêche le développement mammaire (Halban et Knauer, 1899; Foges, 1906). Les greffes ovariennes permettent ce développement (Knauer, 1900; Foges, 1905; Cramer, 1906; Bond, 1906; Athias, 1915).

L'ovariectomie au cours de la grossesse n'empêche pas la lactation. De nombreux auteurs ont cherché à découvrir quel est le rôle respectif de la lutéine et de la folliculine dans le développement mammaire.

— Ancel et Bouin, en 1911, obtiennent chez la lapine, par coït infécond, des corps jaunes sans gestation, et leur attribuent la prolifération mammaire. En effet, la destruction des corps jaunes empêche le développement mammaire.

— Champy et Keller, en 1927, obtiennent avec un extrait lutéinique une sécrétion colostrale.

— Corner et Allen, en 1928, indiquent comme test d'activité lutéinique l'apparition du stade de prolifération prémenstruelle chez la femelle castrée, et prouvent que les résultats obtenus auparavant étaient dûs au fait que les extraits lutéiniques utilisés n'étaient pas purs, mais contenaient de la folliculine.

Les extraits préparés par Corner et Allen permettent de mener à terme des lapines ovariectomisées à la 18^e heure de la gestation; le développement mammaire est normal. Mais ces expériences répétées avec des extraits purs sur des lapines vierges ou castrées donnent un résultat négatif (Corner, 1930) et permettent de conclure que la lutéine est incapable, à elle seule, de donner des modifications mammaires.

Le rôle de la folliculine sur le développement mammaire a été mis en évidence par Allen et Doisy en 1923; cependant, jamais les injections de folliculine n'ont amené un développement comparable à celui produit par la gestation et les très nombreux travaux faits pour tenter d'éclairer définitivement nos connaissances n'ont pas donné de résultats satisfaisants jusqu'à la découverte fondamentale par *Stricker et Grueter*, en 1928, du rôle de l'antéhypophyse dans la lactation, découverte complétée quelques années plus tard, en 1933, par l'isolement du principe galactogène de l'antéhypophyse, appelé *prolactine* par *Riddle et Bates*, *galactine* par *Gardner et Turner*.

B) - HORMONES SEXUELLES ET DEVELOPPEMENT DE LA GLANDE MAMMAIRE

Avant d'aborder cette étude, il faut insister sur les faits suivants :

— une action hormonale n'est pas toujours une action directe et on peut être amené, à côté des réponses primaires, à considérer des réponses secondaires ou même tertiaires;

— il existe une action réciproque des glandes stimulées sur les glandes stimulantes (Aron, *Strasbourg Méd.*, 1935);

— Certaines hormones sont antagonistes;

— de nombreuses hormones ont plusieurs actions très diverses. C'est ainsi que les travaux les plus récents des physiologistes américains permettent de supposer que :

— d'une part, l'action des hormones ovariennes sur la glande mammaire n'est pas une action directe mais se fait par l'intermédiaire du lobe antérieur de l'hypophyse (Gomez, Turner, 1938);

— d'autre part, que la prolactine n'est pas uniquement une hormone galactogène (Riddle, 1937).

ROLE DE LA FOLLICULINE

L'action de la folliculine sur la glande mammaire est facile à mettre en évidence et cadre avec les observations cliniques. Cette action est double :

— action sur le développement de la glande, action indirecte;

— action sur le mamelon de la glande, action directe.

Pour éviter les causes d'erreur et observer l'action isolée de la folliculine, il est préférable de l'injecter à des animaux castrés, mâles ou femelles.

L'action sur le développement de la glande se traduit, dans toutes les espèces animales, par une prolifération du système canaliculaire analogue à celui observé pendant la première phase du cycle génital avant l'ovulation.

Suivant les animaux injectés, les résultats sont plus ou moins prononcés.

— Chez le chien et la souris, le développement ne dépasse pas le stade canaliculaire (Bradbury, 1932 ; Turner, Frank, Gardner, Schultze et Gomez, 1932).

— Chez le cobaye, on observe un développement canaliculo-alvéolaire complet, analogue à celui de la fin de la gestation (Haterius, 1928 ; Laqueur, Dingemans et de Jongh, 1928 ; Nelson et Smelser, 1933 ; Turner et Gomez, 1934 ; Nelson, 1936).

— Il existe dans d'autres espèces animales une réponse intermédiaire, caractérisée par un important développement canaliculaire et un faible développement alvéolaire (Turner et Moss, 1933 ; Turner et Gomez, 1934 ; Houssay, 1935 ; Parks, 1930 ; Turner et Frank, 1932 ; Allen, 1927 ; Allen, Gardner, Riddle, 1935). Les résultats obtenus étant d'ailleurs variables suivant la durée du traitement.

Mac Donald (1936) traite des lapines ovariectomisées avec 25 à 200 U. R. de folliculine par jour; il sacrifie un lot au 30^e jour, un autre entre le 80^e et le 90^e jour et constate :

— pour le premier lot, une augmentation du volume de la glande qui atteint 3 à 4 fois son volume initial;

— une ramification très importante des galactophores;

— mais aucune prolifération des acini;

— pour le 2^e lot, les modifications macroscopiques sont les mêmes, mais il existe une légère prolifération alvéolaire.

— Des injections encore plus prolongées (100 jours) ne donnent aucun résultat supplémentaire; au contraire, la glande commence à diminuer.

Pallot (*Bull. d'Histol. appliquée à la Physiologie*, 1936) insiste sur la lenteur du développement, son caractère progressif irrégulier et inégal bien différent du développement homogène de la gravidité.

Trois faits sont à retenir :

— Les injections de folliculine ne donnent jamais de sécrétion lactée;

— Les injections de folliculine inhibent la sécrétion lactée chez les femelles en période de lactation (*Smith and Smith, Am. J. Phys.*, 1933 ; *Anselmino, Zent. f. Gynak.*, 1936; *Folley, Nature*, London 1934; *Folley, Biochemical*, 1936).

— La folliculine, pour certains auteurs, n'a aucune action sur la glande mammaire chez les femelles hypophysectomisées (Gomez, Turner, 1936, expériences sur le cobaye). Ceci semblant indiquer que la folliculine n'a pas sur l'épithélium de la glande mammaire une action directe, mais une action indirecte, par l'intermédiaire de l'hypophyse.

L'action sur le mamelon est également très nette (Jodassohn, Velinger, Zurch., *Helvet. Med. Acta*, 1937). Il s'agit ici d'une action directe, primaire; en effet, l'injection locale de folliculine, à la base d'un mamelon, chez le cobaye, ou la simple application de pommade à la folliculine produit sur le mamelon traité un accroissement très supérieur à celui des autres mamelons :

191 % contre 91 % suivant que la folliculine est injectée à la base d'un mamelon ou sous la peau du flanc;

147 % contre 33 % suivant que la friction est faite avec une pommade contenant ou non de la folliculine (Mussio, Fournier, Albrieux, Brino, 1937).

Parhon et Cahane (*C. R. Soc. de Biol.*, 1932) ont obtenu chez des cobayes ovariectomisés une néoformation de mamelons extirpés, par injection d'urine de femme gravide.

ROLE DE LA PROGESTERONE

C'est au corps jaune qu'a été attribué pendant très longtemps le rôle essentiel dans le déterminisme de la lactation ; en effet, la formation du corps jaune

étant le phénomène anatomique le plus frappant au cours de la grossesse, il était normal de chercher à lui attribuer les modifications mammaires.

Mais les erreurs expérimentales tiennent à la difficulté de préparer un extrait lutéinique pur et actif, et les résultats obtenus pendant longtemps tiennent à la présence constante de folliculine dans toutes les préparations utilisées.

Les précisions obtenues sur le mode d'action du corps jaune sont encore récentes et ont nécessité un grand nombre de travaux.

Ancel et Bouin, en 1911, observent une prolifération mammaire chez la lapine après pseudo-gestation (rupture artificielle des follicules) ou par coït infécond (en effet, chez la lapine, ovulation, formation du corps jaune sont provoquées par le coït). Le développement mammaire obtenu est complet, développement canaliculo-alvéolaire analogue à celui observé à la fin de la gestation.

Parkes, Evans et Simpson, en 1929, réussissent à prolonger la durée des corps jaunes par injection d'extrait antéhypophysaire ; par cette méthode, ils obtiennent non seulement un développement mammaire complet, mais une sécrétion lactée.

Cependant, leurs résultats demeurent d'interprétation difficile jusqu'à l'isolement de l'hormone du corps jaune par *Allen et Corner* en 1929 : c'est la *progestérone*. Jusqu'à cette découverte, toutes les expériences faites avec des extraits de corps jaune donnent des résultats contradictoires :

Aschner et Grigoriu ; Schil et Chirie notent une augmentation de la glande mammaire et une sécrétion colostrale.

Solovieff, Athias, Champy et Keller n'observent aucune modification.

Cependant, la découverte de Allen et Corner ne paraît au début apporter aucun éclaircissement sur le rôle de la progestérone; en effet, en 1930, Corner n'obtient aucune modification mammaire par injection de progestérone à des animaux castrés non gravides. L'explication de cette absence de résultats sera donnée par des travaux d'une importance capitale, de Turner et Schultze, en 1931; de Turner et Frank en 1932.

Ces travaux, faits sur le rat et la souris, montrent que la progestérone isolée n'a aucune action sur la glande mammaire, son activité ne pouvant se manifester que si :

— d'une part, les animaux ont été préparés par de la folliculine;

— d'autre part, la folliculine est associée à la progestérone.

Dans ces conditions, mais dans ces conditions seulement, on obtient un développement lobulo-alvéolaire complet, mais cependant jamais de sécrétion lactée.

De nombreux travaux confirmèrent ces découvertes: ceux de Riddle, Bates et Dykshorn, 1933; Turner et Gomez, 1934; Asdell et Seidenstein, 1935;

Freud et de Jongh, 1935 ; Gardner et Hill, 1936 ; Pallot, 1936.

Il faut cependant signaler que quelques animaux ne répondent pas à cette théorie :

— d'une part, chez le rat et le singe, Allen, Gardner, Riddle (1935), Selye, Brown et Collip en 1936, Astwood et Geschickter en 1938 n'ont obtenu aucune modification mammaire par injection de progestérone;

— d'autre part, chez le cobaye, le développement canaliculo-alvéolaire est obtenu par injection de folliculine seule (Nelson, 1937) et l'administration conjuguée de folliculine et de progestérone a pu, dans quelques cas (Turner et Gomez, 1934) déterminer l'apparition de phénomènes sécrétoires.

Cependant, si on met à part ces deux cas particuliers, on peut conclure que, d'une façon générale, le développement complet de la glande mammaire nécessite :

— d'abord l'injection de folliculine, qui détermine le développement canaliculaire;

— ensuite l'injection simultanée de folliculine et de progestérone, qui détermine le développement lobulo-alvéolaire.

Enfin, il convient de signaler que, de même que la folliculine, la progestérone paraît sans action chez les animaux hypophysectomisés (Gomez et Turner, 1936, chez le cobaye; Reece, Turner, Hill, 1936, chez le rat albinos).

ROLE DE LA TESTOSTÉRONE

L'action de la testostérone sur le développement mammaire a donné lieu à un nombre restreint de travaux expérimentaux.

Selye, Mac Euen, Collip (1936), par injection de 200 γ de testostérone à des rats mâles de 23 jours, et pendant 23 jours, obtiennent un développement du tissu acineux et des canaux, et concluent que le développement mammaire chez le rat mâle est dû à la testostérone. Les mêmes résultats sont obtenus chez des rates ovariectomisées. La castration chez le rat impubère empêche la prolifération mammaire; chez le rat adulte elle détermine une involution de la glande, involution qui ne se produit pas si le rat reçoit des injections de testostérone à doses suffisantes.

Ces travaux sont confirmés par ceux de Astwood, Geschickter et Rausch en 1937, de Løser en 1938. Mac Euen, Selye, Collip, en 1937, montrent que la testostérone est sans action sur la glande mammaire des rats hypophysectomisés.

Enfin, la testostérone a une action inhibitrice sur la lactation (Robson, 1937).

C) - HYPOPHYSE ET GLANDE MAMMAIRE

En 1928, deux Strasbourgeois, élèves de Bouin, *Striker* et *Grueter*, font une découverte fondamentale pour l'étude de la physiologie de la sécrétion lactée. En expérimentant sur des lapines, ils mettent en évi-

dence le rôle capital joué par le lobe antérieur de l'hypophyse, dans le mécanisme de la sécrétion lactée.

Jusqu'à cette date, les expérimentateurs n'ayant pas tenu compte de l'hypophyse avaient bien obtenu le développement expérimental de la glande mammaire, mais n'avaient jamais pu reproduire la sécrétion lactée.

HYPOPHYSECTOMIE ET GLANDE MAMMAIRE

L'action de l'*hypophysectomie* sur la glande mammaire est variable suivant le développement de l'appareil génital des animaux opérés :

— avant la puberté, l'hypophysectomie empêche le développement des glandes mammaires;

— après la puberté, elle entraîne une atrophie glandulaire rapide, beaucoup plus rapide et complète que celle qui suit la castration (Leblond, Nelson, 1937);

— Pendant la lactation, elle produit d'une façon constante un arrêt de la sécrétion lactée, que ce soit :

— chez la rate (Collip, Selye, Thomson, 1933);

— chez la chatte (Allen et Wiles, 1932);

— chez le chien (Houssay, 1935);

— chez le cobaye (Gomez, Turner, 1936).

Pendant la gestation, ses effets sont discutés.

Collip, Selye, Thomson (1933) constatent que l'hypophysectomie dix jours avant terme n'empêche pas la lactation chez la rate. Ils invoquent la possibilité d'un stimulus venant de l'utérus gravide; ils

constatent en effet que si l'utérus est vidé par césarienne, la sécrétion lactée s'installe, sauf chez l'animal hypophysectomisé. En 1937, après de nouvelles expériences, ils concluent que la sécrétion lactée se produit bien à la parturition, mais ne dure que quelques heures.

— Pencharz et Lyons (1934) constatent également une sécrétion lactée chez le cobaye hypophysectomisé, mais insistent sur le caractère très transitoire de cette sécrétion.

— Houssay (1935), expérimentant sur des chiennes, Allen et Wiles (1932) sur le chat, Pencharz et Lyons (1933) sur le rat, Nelson (1935) sur le cobaye, constatent au contraire une absence complète de sécrétion lactée à la parturition.

— Enfin, chez le cobaye hypophysectomisé, la folliculine reste sans action sur la glande mammaire mais produit toujours la prolifération mamelonnaire chez le cobaye mâle (Lyons, Pencharz, 1936), ce qui prouve l'action directe de la folliculine sur le mamelon.

Les résultats de l'hypophysectomie sont bien ceux que l'on pouvait attendre après étude de l'action des extraits hypophysaires.

EXTRAITS HYPOPHYSAIRES ET GLANDE MAMMAIRE

La question posée était de savoir le rôle respectif du lobe postérieur et du lobe antérieur de l'hypophyse dans la lactation.

a) *Le rôle de la post-hypophyse* est encore discuté; il semble qu'elle n'ait aucune action dans la produc-

tion lactée, comme l'ont établi les observations de destruction du lobe postérieur (Smith, 1932; Houssay, 1935).

Quant aux extraits de lobe postérieur, si certains auteurs leur refusent toute efficacité (Turner et Slaughter, 1930), d'autres leur accordent un pouvoir lactogénique (Fauvet, 1932; Lyons, 1937). Peut-être ont-ils une action uniquement excrétrice portant sur les fibres lisses des canaux galactophores, action permettant l'accélération de l'excrétion mais non l'augmentation de la sécrétion (Jumon, 1938).

b) *Le rôle de la préhypophyse* est par contre capital dans la lactation, comme l'ont bien mis en évidence Stricker et Grueter en 1928, en expérimentant sur des lapines avec des extraits totaux de lobe antérieur conservés dans le tricrésol.

Voici les résultats de leurs expériences :

— Chez 9 lapines adultes, 8 à 10 jours après un coït infécond, ils obtiennent une montée laiteuse par 2 ou 3 injections d'extrait antéhypophysaire. Si les injections sont poursuivies 7 à 8 jours, les glandes mammaires se montrent à l'autopsie pleines de lait.

— Pour éliminer le facteur ovarien, ils castrèrent 4 lapines 10 jours après le coït infécond; 2 injections, faites le lendemain ou le surlendemain, d'extrait antéhypophysaire produisent une montée laiteuse.

Les mêmes résultats sont obtenus si les injections sont faites longtemps (3 mois) après le coït infécond.

— Chez les lapines impubères, les injections répétées d'extrait hypophysaire ne déterminent *aucune montée laiteuse* ; le résultat est le même chez des lapines adultes, castrées, n'ayant pas subi de coït infécond.

— Chez les animaux ayant fini d'allaiter depuis plusieurs jours, une injection d'extrait hypophysaire suffit à déterminer la réapparition du lait au bout de 15 jours chez une lapine, au bout de 8 à 10 jours chez deux chiennes.

Corner, en 1930, ignorant les travaux des auteurs strasbourgeois, arrive à un résultat analogue : il provoque la lactation chez des lapines vierges, par injection d'extrait alcalin d'hypophyse de mouton ; il ajoute aux conclusions de Stricker et Crueter la nécessité d'une *action antérieure du corps jaune* ; cette nécessité explique l'échec des expériences de Stricker et Grueter sur les lapines impubères.

De nombreux travaux viennent confirmer le rôle de l'hypophyse antérieure dans le déclenchement et le maintien de la lactation ; la plupart des travaux concluent à la nécessité de préparer la glande par la folliculine et la progestérone. On a pu ainsi, par l'action successive de :

folliculine, progestérone, antéhypophyse, obtenir un développement complet de la glande mammaire et une sécrétion lactée chez des animaux castrés mâles ou femelles.

Nelson et Pfiffner, 1930-31 ; Asdell, 1931-32 ; Turner et Gardner, 1931-33 ; Bradbury, 1932 ; Evans, 1933 ;

Riddle, Bates et Dykshorn, 1933; Allen, Gardner, Riddle, 1935; Mac Phail, 1935; Gardner, Gomez, Turner, 1935; Sardi, 1935.

Quant à la composition du lait, Bergman et Turner (1937), Folley et Young (1938) concluent qu'elle est la même chez les lapines en pseudo-gestation traitées par extrait hypophysaire et chez les lapines ayant une sécrétion normale.

Il n'existait donc aucun doute, l'hypophyse produisait bien une hormone lactogène active. Mais il restait à en préciser l'individualité et la nature. Était-elle distincte des prolans A et B? Ces questions allaient être tranchées par l'isolement d'une hormone galactogène.

LA PROLACTINE

Isolée par Riddle et Bates en 1933, qui lui donnent le nom de prolactine, par Gardner et Turner, qui lui donnent le nom de galactine.

PREPARATION

La méthode, pour préparer une prolactine d'un haut potentiel et relativement débarrassée d'hormone thyroïdienne et gonadotrope, a été décrite par Riddle et Bates, en 1933, Lyons et Catchpole, en 1933, également. Plus récemment, Lyons (1937) a réussi une séparation partielle de la prolactine de l'hormone adrénoprotrope ; enfin, White, Catchpole et Long (1937) ont signalé la préparation, à partir du lobe antérieur de

l'hypophyse, d'une *protéine cristallisée qui stimule la croissance de la glande du jabot du pigeon* ; cependant, cette découverte n'est pas encore utilisée et, en pratique, il faut bien considérer que l'isolement de la prolactine est *purement biologique*.

La préparation de la prolactine, telle qu'elle a été faite par Riddle et Bates en 1933, est la suivante :

La glande, desséchée par *l'éthanol*, est soumise à trois extractions successives par l'acide chlorydrique à un pH de 1,5 à 2,5 pendant 48 heures.

Puis, par adjonction de soude, on ramène le pH à 6,5.

La prolactine précipitée est séparée par centrifugation, lavée pour supprimer toute trace de gonadostimuline, desséchée par éthanol et acétone, enfin, l'adjonction de crésol à 0,3 % empêche toute putréfaction.

PROPRIETES PHYSIQUES ET CHIMIQUES

Le corps ainsi obtenu est de nature protéique ou polypeptidique non ultra-filtrable. Contrairement à toutes les autres hormones hypophysaires, il précipite de ses solutions aqueuses au point iso-électrique.

La prolactine n'est pas thermolabile, elle résiste à l'ébullition pendant une heure et se rapproche à ce point de vue de la gonado stimuline C.

Elle est détruite par les ferments digestifs, ce qui interdit son administration par voie buccale.

La prolactine n'a pas de formule chimique connue, c'est un complexe hormonal qui sera peut-être ulté-

rieurement démembré et qui, pour le moment, est essentiellement caractérisé par son action sur la glande du jabot du pigeon.

ACTION DE LA PROLACTINE SUR LA GLANDE DU JABOT DU PIGEON

La glande du jabot se présente comme une tache arrondie produite par un épaissement de la muqueuse et située de chaque côté de la ligne médiane; elle existe aussi bien chez le mâle que chez la femelle. Au moment de l'éclosion des œufs, elle atteint son développement maximum et sécrète un produit blanchâtre, le « lait de jabot », qui sert à nourrir les jeunes.

Dès 1931, Riddle et Braucher montrent que les extraits antéhypophysaires ont une action marquée sur cette glande du jabot ; ils confirment ainsi d'une façon scientifique la théorie de Claude Bernard qui homologuait ce phénomène à la lactation des mammifères.

La prolactine possède une double action sur la glande du jabot :

— Elle provoque une augmentation du poids de la glande, due à un épaissement considérable de la muqueuse, cependant que la surface glandulaire ne se modifie pas ;

— Des phénomènes sécrétoires, ou production du « lait de jabot ».

La prolifération cellulaire est capitale, elle met en évidence l'action de croissance exercée par la prolac-

tine, cette action permettant de la classer dans le cadre des mitosines déjà connues d'origine antéhyophysaire (gonadotrope, thyroïdrotrope, adrénotropo, etc.).

La prolactine a une action *directe* primaire sur la glande du jabot. En effet, d'une part :

— l'injection intra-cutanée au niveau du jabot donne une réponse localisée (Lyons et Page, 1935) ;

D'autre part :

— l'action de la prolactine est la même sur les pigeons castrés, hypophysectomisés, surrénalectomisés (Riddle, Bates, Schooley).

ACTION DE LA PROLACTINE SUR LA GLANDE MAMMAIRE

C'est là l'action capitale de la prolactine, celle qui permet de lui donner une définition :

« La prolactine provoque la sécrétion lactée dans la glande mammaire préalablement complètement développée, soit spontanément, soit sous l'action d'hormones sexuelles femelles. »

En effet (Folley, 1938), une substance ne peut être décrite comme lactogène tant qu'il n'a pas été démontré que l'injection de cette substance dans la mamelle, et dans certaines conditions, amène la production d'un lait normal.

L'action de la prolactine sur la glande mammaire s'observe après castration, thyroïdectomie, section du sympathique ou des splanchniques. Par contre, la prolactine, si elle est absolument pure, est très sou-

vent incapable de provoquer ou de maintenir la sécrétion lactée chez les animaux hypophysectomisés (Lyons, Chaikoff, Reichert, 1933 ; Mac Phail, 1935 ; Riddle, Bates, Dykshorn, 1933 ; Selye, Collip, Thomson, 1934 ; Houssay, 1935 ; Nelson et Gaunt, 1936-37), alors que les extraits crus de préhypophyse ont cette action. Depuis les travaux de Nelson et Gaunt, 1936-37, et de Gomez et Turner, 1936-37, il apparaît qu'en addition à la prolactine, *l'administration d'hormone cortico-surrénale ou d'hormone adrénotrope préhypophysaire est nécessaire à la lactation chez les animaux hypophysectomisés.*

Quoi qu'il en soit, l'action de la prolactine sur la glande mammaire, de même que sur la glande du jabot, est bien une action *primaire directe* comme le démontrent les expériences de Lyons, qui, injectant de la prolactine dans un seul galactophore, obtint une sécrétion lactée localisée.

Pour certains auteurs (Lyons, 1933-37 ; Nelson, Smelser, 1933), la prolactine, en plus de son action sur la sécrétion lactée, aurait une action sur le développement de la glande mammaire. Lyons et ses collaborateurs obtiennent un développement comparable à celui de la pseudogestation en injectant de la prolactine à des lapines pubères, vierges et ovariectomisées. Ils obtiennent un résultat analogue chez le lapin mâle soumis auparavant à l'action de la folliculine pendant un mois. Et chez le cobaye femelle ovariectomisé pendant l'œstrus.

D'après ces expériences confirmant les expériences initiales de Corner de 1930 sur les extraits hypophysaires, la progestérone ne serait donc pas indispensable au développement complet de la glande mammaire ; cependant, il faut remarquer que l'ovariectomie ne signifie pas forcément absence totale de progestérone, il semble bien, en effet, que la cortico-surrénale soit apte à en produire de petites quantités.

C'est à partir de l'action de la prolactine :

— sur la glande du jabot,

— sur la glande mammaire,

que sont établies les méthodes de titrage destinées à doser la prolactine dans un extrait hypophysaire, le sang, les urines, etc.

METHODES DE TITRAGE — SUR LE JABOT DU PIGEON — SUR LA GLANDE MAMMAIRE

1° SUR LA GLANDE DU JABOT DU PIGEON

La méthode de dosage de la prolactine sur la glande du jabot du pigeon est la méthode la plus employée, car la moins sujette aux causes d'erreur, étant donné l'indépendance absolue d'avec la fonction ovarienne.

Cependant, toutes les méthodes employées sont sujettes à des variations (Bates, 1937). Ces variations, pour une même dose de prolactine, sont dues :

— à la durée du traitement,

— à la quantité de prolactine injectée par rapport
au nombre des injections,

— au poids et à l'âge du pigeon.

Elles peuvent entraîner des différences, quant à la réponse du jabot, dans la proportion de 1 à 5 ; c'est dire à quel point le titrage de la prolactine est un travail délicat demandant à être effectué dans des conditions *absolument constantes*. A ce sujet, il faut insister sur l'importance capitale de la *race du pigeon*, la réceptivité des pigeons pouvant présenter des variations individuelles extrêmement grandes, allant de 1 à 7 dans les races pures et beaucoup plus encore chez les hybrides.

C'est dire qu'on ne pourra jamais compter sur un titrage absolument rigoureux et que la seule façon d'obtenir une réponse aussi juste que possible est de multiplier le nombre des dosages.

a) *La méthode pondérale* (Riddle, Bates, Dykshorn). C'est la plus sûre car elle est objective, donc non soumise à des facteurs individuels d'appréciation. Riddle et ses collaborateurs ont pu établir que, chez des animaux de même race, de même poids corporel, et dans les mêmes conditions d'injection, le poids de la glande du jabot varie en fonction de la dose d'hormone injectée suivant une loi logarithmique qu'on peut représenter graphiquement par une droite en choisissant comme abscisse le logarithme de la dose injectée et comme ordonnée le poids du jabot. C'est cette méthode qui a été utilisée pour détermi-

ner la standardisation internationale de la prolactine.

Wolf (1937), reprenant les expériences de Riddle, obtient chez des pigeons jeunes des résultats analogues ; les résultats s'inscrivent sur une droite parallèle à celle de Riddle mais déplacée, car il utilise des extraits sept fois plus actifs.

Par contre, chez les pigeons adultes, la réaction ne suit plus les mêmes lois, d'où l'importance capitale du choix des pigeons.

Choix des pigeons. — Il faut prendre des :

— oiseaux impubères de 6 à 7 semaines, mâles ou femelles,

— de race ou souche consanguine.

— Le poids corporel de la souche est un facteur important. La réactivité de souches ou de races de pigeons de poids différents peut être calculée grâce à un tableau de correction des poids ramenant au poids conventionnel de 450 grammes.

— Avant d'utiliser une souche, il importe de s'assurer par plusieurs dosages d'une prolactine déjà titrée que la réponse du poids du jabot à des doses de plus en plus élevées correspond bien à un tableau livré avec la prolactine.

Le mode opératoire est simple :

Pendant quatre jours de suite, une injection quotidienne dans le muscle pectoral, de 0,3 à 0,5 mgr. par jour.

L'autopsie est faite 24 heures après la dernière injection, donc 96 heures après la première.

Le jabot est enlevé, vidé de son contenu et de la sécrétion lactée adhérente. Les deux poches latérales épaissies sont prélevées, bien nettoyées de tout tissu adhérent et pesées ensemble.

Quand la moyenne du poids corporel des oiseaux diffère de 450 grammes, il faut faire les corrections suivantes :

— Ramener le poids du jabot au poids conventionnel d'un oiseau de 450 grammes, en multipliant le poids moyen du jabot trouvé par 450, divisé par le poids corporel moyen.

— Lire sur le tableau le nombre d'unités correspondant à ce poids du jabot corrigé.

— Diviser ce nombre d'unités par la quantité totale injectée (en cc. ou en mg), également ramenée au poids de 450 grammes. Le quotient donne le nombre d'unités par cc. ou mg.

La réponse obtenue n'est pas obligatoirement l'unité standard internationale, mais il est facile de l'y amener à l'aide d'un facteur racial approprié, *la valeur absolue dépendant de la race ou de la souche des pigeons utilisés*. C'est dire que les laboratoires ne peuvent effectuer de dosages comparatifs que s'ils utilisent la même souche d'oiseaux ou s'ils standardisent leurs souches en échangeant des échantillons de prolactine.

b) *La méthode de stimulation minima* est subjective et beaucoup moins précise. Elle a été préconisée en 1936 par Mac-Shan et Turner. Les glandes sont examinées par transillumination qui montre, en cas de résultat positif, la présence de bandes parallèles de muqueuse épaissie.

Mac Shan et Turner donnent comme unité « la dose totale d'hormone qui, injectée pendant 4 jours, donne une prolifération minime mais nette de $50 \pm 11 \%$ de 20 pigeons communs de 300 ± 40 g. ».

c) *La méthode d'injection locale de Lyons et Page*, 1935, très sensible, repose sur la réponse localisée de la glande et permet de comparer les effets de deux préparations différentes (une titrée, une à examiner) en injectant l'une à droite, l'autre à gauche (Mac Queen, Williams, 1935 ; Burrows et Braby, 1936 ; Reece et Turner, 1936-37).

Le mode opératoire est très simple : une seule injection intra-cutanée locale en regard de la glande et autopsie 48 heures après.

d) *La méthode à la colchicine* (Leblond, Allen, 1937) n'est pas une méthode de dosage (Allen), mais une méthode pratique et très rapide pour déceler la présence de prolactine. Elle s'appuie sur la découverte de Dustin : la colchicine, injectée à un animal, arrête les divisions cellulaires au stade de métaphase pour une assez longue période.

La mise en évidence de l'effet de croissance produit par la prolactine sur le jabot du pigeon est

accentuée par la constatation d'un grand nombre de mitoses de l'épithélium (la dose de colchicine étant de 5 mg. pour un pigeon de 400 à 500 grammes). L'index mitotique chez un pigeon traité par la prolactine est approximativement de 1 % et monte à 26 % après injection de colchicine.

La croissance produite par injection locale de prolactine dans la peau, au niveau du jabot, peut être décelée avec la colchicine à partir de 9 heures après l'injection (Leblond, Allen).

Lahr et Riddle (1938) mettent la prolactine en évidence dès la deuxième heure après l'injection de fortes doses (60 unités I. M.).

2° SUR LA GLANDE MAMMAIRE

Le principe de ces méthodes consiste à déclencher la sécrétion lactée dans une glande mammaire apte à sécréter.

Gardner et Turner (1933) se servent de *lapines en pseudo-gestation* depuis 12 à 16 jours. Ils commencent par prélever une glande mammaire avant toute injection pour vérifier son aptitude sécrétoire.

— puis font chaque jour, pendant 7 jours, une injection de prolactine ou du produit à examiner ;

— au bout de 7 jours, ils prélèvent une nouvelle glande mammaire et, suivant les modifications observées, classent les cas en :

— pas de lactation ;

+ canaux remplis de lait, lobules non dilatés ;

++ tous les canaux et la plupart des lobules remplis de lait ;

+++ tous les éléments remplis de lait ;

++++ glande gorgée de lait.

L'unité se définit ainsi : la quantité minima d'extrait qui, injectée tous les jours pendant 7 jours à une lapine en pseudo-gestation, donne une réponse +++ ou ++++.

Nelson (1934) fait porter ses expériences sur le cobaye hystérectomisé. L'animal est opéré entre le 40^e et le 45^e jour de la gestation. Après attente de 4 jours pour voir s'il ne se produit pas une montée laiteuse spontanée, il reçoit 2 fois par jour pendant 7 jours le produit à titrer.

L'unité est définie comme la plus petite quantité injectée permettant d'obtenir du lait par expression des mamelons.

— Folley (1938) considère que ces méthodes sont loin d'être satisfaisantes et estime nettement désirable qu'une méthode d'expérience basée sur le déclenchement ou la stimulation de la *lactation normale* puisse être utilisée pour doser une hormone lactogénique. Mais il est certain que, jusqu'à présent, seules les méthodes de dosage sur la glande du jabot sont entrées dans la pratique.

— Les unités définies par leurs divers modes de dosage ont une valeur très différente :

Si l'on accorde la valeur 1 à l'unité « poids du jabot » ou unité Riddle, les valeurs respectives des autres unités sont :

6 à 8	pour l'unité « stimulation minima » ;
0,001 à 0,005	pour l'injection locale test de 48 h.
0,0001	— — — 96 h.
60 à 120	pour la méthode sur la glande mammaire du lapin ;
30 à 60	pour la méthode sur la glande mammaire du cobaye normal ;
15 à 25	pour la méthode sur la glande mammaire du cobaye hystérectomisé.

AUTRES ACTIONS DE LA PROLACTINE

La prolactine paraît déborder nettement le cadre qui lui avait été assigné tout d'abord. Ses actions sont nombreuses en dehors de son action principale sur la glande mammaire.

La prolactine existe d'ailleurs dans l'hypophyse de toutes les classes de vertébrés, ovipares aussi bien que vivipares (Leblond, Noble).

1° ACTION ANTIGONADE ET DIMINUTION DE L'HORMONE FOLLICULOTROPE ANTÉHYPOPHYSAIRE

L'injection de prolactine donne :

- chez le pigeon adulte, une diminution du poids des testicules de 90 % (Riddle, Bates) ;
- chez le pigeon femelle, un arrêt de production des corps jaunes et une disparition de ceux qui existaient déjà.

Chez les mammifères, l'action est inconstante.

Riddle attribue ces effets au blocage de l'hormone folliculotrope hypophysaire par la prolactine. C'est

peut-être ainsi que pourrait s'expliquer l'aménorrhée de la grossesse et de la lactation, périodes pendant lesquelles il existe de la prolactine dans le sang et les urines.

2° ACTION SUR L'INSTINCT MATERNEL

Pour Riddle, la prolactine serait la seule des hormones hypophysaires capables de provoquer l'instinct maternel chez la rate vierge.

3° ACTION SUR LE MÉTABOLISME BASAL

La prolactine a une action calorigénique très marquée, décrite chez le pigeon par Riddle, Smith, Bates et Lahr. Elle se manifeste chez le pigeon normal aussi bien que chez le pigeon hypophysectomisé, thyroïdectomisé, surrénalectomisé. A 30°, la prolactine augmente le M. B. ; à 12°-15°, elle l'abaisse.

4° ACTION SUR LE MÉTABOLISME DES HYDRATES DE CARBONE

La prolactine ne provoque pas de transformation du glycogène hépatique, mais facilite l'action destructrice de l'insuline sur le glycogène (Young, 1938).

5° ACTION SUR LES VISCÈRES ABDOMINAUX

La prolactine produit, chez le pigeon normal ou hypophysectomisé, une augmentation considérable du foie (Riddle et Bates), de l'intestin et du pancréas (Bates, Riddle, Lahr, Schooley). Un extrait hypophysaire privé seulement de prolactine est inactif. Ce phénomène ne s'observe pas chez le rat.

6° ACTION SUR LA CROISSANCE CORPORELLE

La prolactine entraîne, chez les pigeons normaux ou hypophysectomisés, une augmentation hebdomadaire de poids de 10 à 20 %.

Un extrait hypophysaire privé de prolactine entraîne une diminution hebdomadaire de 5 à 20 %.

Les résultats ne sont pas aussi nets chez les mammifères.

7° PROLACTINE ET HORMONE DE CROISSANCE

L'action de la prolactine sur la croissance corporelle a amené Riddle et Bates à discuter la théorie d'Evans sur l'existence d'une hormone hypophysaire de croissance,

— chez le pigeon hypophysectomisé, la diminution normale du foie, de l'intestin et du pancréas est évitée par administration de prolactine ;

— un extrait hypophysaire total a une action beaucoup plus marquée sur l'appareil digestif et ses annexes que sur les autres glandes endocrines ;

— Riddle dit enfin ne jamais avoir observé d'hormone de croissance exempte d'hormone thyroïdienne et de prolactine.

Ces faits plaident contre l'individualité d'une hormone de croissance unique et il paraît vraisemblable d'attribuer la croissance corporelle à plusieurs hormones ayant chacune une affinité particulière et agissant d'une façon synergique.

Les propriétés de la prolactine étant connues, il reste à préciser :

- son lieu d'origine exact,
- le mécanisme de production de prolactine,
- à quelles excitations l'hypophyse répond en produisant de la prolactine.

ORIGINE DE LA PROLACTINE

C'est en étudiant les modifications histologiques considérables de l'hypophyse, chez la femme et chez l'animal, pendant la gestation et pendant la lactation, qu'il a été possible de préciser dans une certaine mesure le lieu de formation de la prolactine.

Pendant la grossesse, la structure de la préhypophyse se modifie peu à peu; elle prend un aspect *chromophile* très marqué, dû à l'envahissement des cordons hypophysaires par de nombreuses et larges cellules éosinophiles, appelées « cellules de grossesse ». Dès la parturition, ces cellules éosinophiles se transforment en cellules *chromophobes* (Selye, Collip et Thomson, Selye et Mac Keown, 1933-34), caractéristiques de *l'hypophyse en période de lactation*. Cet aspect chromophobe ne persiste que si l'allaitement maternel se fait normalement, il disparaîtra au moment du sevrage. Au contraire, si la montée laiteuse n'est pas suivie d'évacuation, les cellules chromophobes disparaissent rapidement (Collin et Florentin, 1934).

MÉCANISME DE PRODUCTION

De l'étude des modifications subies par l'hypophyse pendant la gestation et la lactation, Riddle et Bates d'une part, Collin et Florentin, d'autre part, concluent que le principe lactogénique ou prolactine est emmagasiné dans les cellules chromophiles éosinophiles pendant la gestation — période pendant laquelle la production de prolactine est empêchée par un facteur inhibant.

Dès les premières heures du post-partum, le facteur inhibant disparaît, la prolactine peut alors être excrétée librement et les cellules chromophiles se transforment en cellules chromophobes ;

— que le taux de prolactine dans l'hypophyse est maximum deux jours après la parturition, il est alors double du taux normal, puis il diminue pendant la durée de la lactation, mais reste cependant supérieur au taux normal.

INFLUENCES AGISSANT SUR LA PRODUCTION DE PROLACTINE

INFLUENCE HORMONALE.

FOLLICULINE. — La folliculine a une action inhibitrice très nette sur la production de prolactine. Influence reversible (Nathanson, Fevold, Jennison, 1937).

— L'injection de folliculine arrête la lactation.

— L'arrêt brutal d'un traitement folliculinique peut libérer de fortes doses de prolactine, d'où sécrétion lactée.

— L'injection de folliculine chez des animaux normaux entraîne des modifications histologiques de l'hypophyse : formation de cellules éosinophiles de grossesse (élaboration de prolactine), augmentation du taux de la prolactine préhypophysaire, mais inhibition de l'excrétion.

— L'ovariectomie diminue le taux de prolactine préhypophysaire. Ces faits permettent de comprendre le rôle de la folliculine dans la sécrétion lactée : pendant la gestation, le taux croissant de folliculine détermine la formation de cellules de grossesse et le blocage de l'excrétion de la prolactine.

A la parturition, la chute brusque de la folliculine libère la prolactine.

TESTOSTÉRONE. — A une action inhibitrice (Kurzrock et Paul O'Connell, 1938). D'où la possibilité de galactorrhée dans certaines insuffisances testiculaires.

THYROXINE. — Les relations entre thyroïde et sécrétion de prolactine sont plus difficiles à établir. Gomez et Turner (1937) estiment que la thyroïdectomie et la diminution d'hormone thyroïdienne préhypophysaire n'influent pas sur la lactation.

Cependant, il semble bien que l'absence d'hormone thyroïdienne diminue le pouvoir lactogénique de la prolactine chez l'animal hypophysectomisé (Folley, 1938).

Graham (1934) a pu réduire la sécrétion lactée par thyroïdectomie, l'accroître par administration de thyroxine chez des animaux normaux.

L'injection de thyroxine entraîne une diminution du taux de la prolactine dans l'hypophyse pour Reece et Turner.

Le même résultat est obtenu par Mac Queen, Williams (1935) et par Folley (1938) après thyroïdectomie; la diminution de la production du lait étant jugée par la diminution de la croissance des petits nourris par leur mère.

INFLUENCE DES FACTEURS NERVEUX.

L'importance du facteur nerveux dans la sécrétion lactée est facilement prouvée par un fait d'observation courante. *La succion des mamelons par les petits favorise grandement la lactation, elle est indispensable au maintien de la sécrétion lactée, sa cessation entraîne une rapide disparition de la lactation.*

Selye, Collip et Thomson, Selye et Mac Keown (1934) ont observé que :

— chez la rate et la souris non gravides, le stimulus nerveux de succion des mamelons détermine un état de pseudo-grossesse avec développement complet de la glande mammaire et même sécrétion lactée si l'action mécanique est poursuivie assez longtemps;

— chez la rate et la souris pendant la lactation, la section des mamelons suivie d'extraction du lait à l'aide d'une pompe entraîne rapidement l'arrêt de la sécrétion.

— La section de tous les galactophores sans section des mamelons permet de constater un écoulement de lait, quand le stimulus de succion s'exerce sur les mamelons. Ceci prouverait bien que c'est le phénomène de succion qui importe. Ce phénomène n'est pas local mais général comme le prouve l'expérience suivante :

— la section de certains mamelons et la succion par les jeunes des mamelons intacts permet à *toutes* les mamelles de sécréter.

De toute cette étude, il semble donc possible de conclure avec Selye, Collip et Thomson (1934), Ingelbrecht (1935) que le phénomène de la lactation correspond à un *arc réflexe* à centre hypophysaire, à voie centripète nerveuse, à voie centrifuge humorale, l'hypophyse répondant à l'excitation nerveuse par la production de prolactine.

Il reste à préciser *la voie nerveuse centripète*.

Le point de départ est les terminaisons nerveuses du mamelon; en effet

— Desclin (1936) par l'étude d'hypophyses de rates castrées, les unes allaitant, les autres non, conclut que l'excitation continue des mamelons suffit à déterminer des modifications histologiques de l'hypophyse.

— Reece et Turner (1936-37) constatent que la succion du mamelon entraîne une baisse notable du taux de la prolactine de l'hypophyse chez le rat.

Quant au trajet de l'arc nerveux, il est *cérébro spinal*.

En effet, les sympathicectomies totales ou partielles n'ont aucune influence sur l'histologie de la glande mammaire pendant la gestation et la lactation (Simeone, Ross, 1938) : chat et chien.

Au contraire, Ingelbrecht (1935) a prouvé que la voie nerveuse passe par l'arc cérébro-spinal :

La section de la moelle entre la dernière dorsale et la première lombaire chez les rates donne une anesthésie des mamelons inférieurs. Si pendant la période de lactation, on recouvre par un corselet de leucoplast les mamelons sensibles, les jeunes ne pouvant plus téter que les mamelons insensibles, la sécrétion lactée s'arrête et les jeunes meurent.

La succion d'un seul mamelon sensible suffit à conserver la sécrétion lactée et à assurer la croissance des petits.

HORMONE HYPOPHYSAIRE DE CROISSANCE MAMMAIRE

La prolactine, ses propriétés, son mécanisme de sécrétion étant connus, il restait à savoir s'il n'existait pas d'autre hormone hypophysaire agissant sur la glande mammaire; or, bon nombre de faits permettent de penser qu'il existe dans le lobe antérieur de l'hypophyse un facteur de développement mammaire :

— L'hypophysectomie est suivie d'une rapide atrophie de la glande mammaire et des mamelons,

atrophie beaucoup plus marquée et plus intense que celle qui suit la castration : chez le rat hypophysectomisé, la disparition est complète au bout de 15 jours.

— L'hypophyse joue un rôle important dans le développement expérimental de la glande mammaire. En effet, si les premières expériences de Freud et de Jongh (1934), Asdell et Seidenstein (1935), Nelson (1935) avaient permis de conclure que la folliculine et la lutéine agissaient sur la glande mammaire des animaux hypophysectomisés, les travaux récents au contraire aboutissent tous au même résultat : *l'absence de développement mammaire par injection de folliculine chez les animaux hypophysectomisés* (Selye et Collip, 1936; Reece, Turner et Hill, 1936; Gomez, Turner, Gardner et Hill, 1937; Gomez et Turner, 1938).

La discordance entre ces divers résultats est probablement due à des hypophysectomies incomplètes.

— Gomez et Turner (1938) concluent à l'existence d'une hormone mammogénique préhypophysaire, stimulant la croissance des canaux et du système lobulo alvéolaire, avec dissociation possible des deux facteurs : facteur de croissance canaliculaire stimulé par la folliculine, facteur de croissance lobulo alvéolaire stimulé par l'association folliculine-progestérone.

Ce principe mammogénique est nettement différent de l'hormone lactogénique ; en effet, aucune

réponse n'est observée avec des injections d'extraits hypophysaires de chattes non gravides, contenant des doses considérables de prolactine, et d'autre part des injections de prolactine pure, même à doses très élevées, ne déterminent aucune croissance mammaire.

D) - AUTRES FACTEURS AGISSANT SUR LA GLANDE MAMMAIRE

1° - UTERUS, FŒTUS, PLACENTA

Pendant longtemps, un rôle important a été attribué à l'utérus, au placenta et au fœtus dans le déterminisme de la lactation, et il faut rappeler à ce sujet la théorie d'Ancel et Bouin, qui considèrent l'utérus comme une glande, la glande myométriale.

Les expériences portant sur le rôle du fœtus ont montré rapidement que les extraits de fœtus n'ont aucune action ni inhibitrice ni favorisante sur la lactation.

L'utérus non plus ne paraît pas avoir d'influence au sens où l'entendaient Ancel et Bouin.

Cependant, Selye, Collip et Thomson (1934) accordent un rôle important à la brusque déplétion de l'utérus dans le déclenchement de la montée laiteuse; en effet, d'une part, les rates hypophysectomisées à la fin de leur gestation ont une courte montée laiteuse; d'autre part, la lactation ne se produit pas si, l'utérus ayant été vidé par césarienne de ses fœtus, est ensuite rempli par de la paraffine.

Desclin et Ingelbrecht, répétant ces expériences en 1938, sont arrivés à la curieuse conclusion suivante :

Si les fœtus extraits sont remplacés par une seule masse de paraffine, il n'y a pas de montée laiteuse; mais s'ils sont remplacés par un nombre égal de modèles de même taille, la montée laiteuse se produit.

L'action du placenta est controversée (Jumon, 1938); pour certains auteurs (Collip), le placenta sécréterait pendant la grossesse une hormone galactogène — ou galagenol — ce qui expliquerait le rôle favorisant dans la montée laiteuse de l'ingestion du placenta par les femelles de mammifères; cependant, il ne faut pas oublier que la prolactine est entièrement détruite dans l'estomac.

Madruzzo et Da Ré constatent une hypertrophie mammaire avec sécrétion lactée par implantations répétées de fragments placentaires.

Par contre, il est bien connu que le placenta sécrète une énorme quantité de folliculine; il joue donc un rôle important dans le développement mammaire et un rôle inhibiteur sur la sécrétion lactée. Ce n'est qu'après son expulsion que la montée laiteuse se produit, et on peut rappeler à ce sujet l'observation de Vaudescal et Kerneis qui, chez une femme atteinte de malformation utérine et ayant accouché de deux jumeaux à 40 jours d'intervalle, virent la montée laiteuse se produire seulement après l'expulsion du second fœtus avec son placenta.

2° - SURRENALES

La présence des surrénales est indispensable à la lactation.

Dès 1931, Carr a montré que la surrénalectomie complète interrompt la lactation et que l'administration d'extraits corticaux surrénaux à une dose permettant la survie ne permet pas la lactation dans la majorité des cas.

La surrénalectomie partielle n'a aucune influence sur la lactation (Gaunt, Tobin, 1936).

Pendant la parturition, la surrénalectomie entraîne l'avortement sans apparition de lactation (Britton et Kline, 1936).

Des expériences de différents types montrent toutes que la cortico-surrénale est nécessaire à la production de lait et que les troubles de sa fonction produits soit par hypophysectomie, soit par surrénalectomie, empêchent la montée laiteuse (Nelson, Gaunt, 1937).

Sur l'interprétation de ces expériences, les auteurs ne sont pas d'accord :

Existe-t-il une hormone cortico-surrénale ou cortilactine, différente de la cortine? Ou bien les troubles de la lactation produits par surrénalectomie relèvent-ils uniquement de perturbations dans le métabolisme de l'eau et du sel?

Gaunt et Tobin (1936) constatent que :

— de petites doses d'extrait cortical ne permettent que rarement la lactation;

— le résultat est le même quand les animaux sont mis uniquement au traitement salé.

— L'association de petites doses d'extrait cortical et du traitement salé permet une lactation presque normale.

— Seule l'administration de très grosses doses d'extrait cortical (dose double de celle indispensable à la vie de la mère) permet une lactation normale.

Levenstein (1937), à la suite d'expériences sur le rat, conclut que les troubles résultant de la surrénalectomie sont dus pour une grande part à une modification de l'équilibre de l'eau et du sel, et il reproduit l'aspect histologique de la glande mammaire après surrénalectomie par simple privation d'eau. De ceci on peut conclure : 1° qu'un animal déshydraté n'est pas apte à la lactation; 2° que l'addition, soit d'hormone cortico-surrénale, soit d'hormone surrénoprotropique préhypophysaire, à la prolactine purifiée, est nécessaire à la lactation chez les animaux hypophysectomisés (*Folley*, 1938).

En résumé, de cette étude sur la physiologie mammaire et le mécanisme de la lactation, il semble bien que l'on peut tirer les conclusions suivantes :

Le développement mammaire gravidique se produit sous l'influence successive de :

— la folliculine;

— l'association folliculine-progestérone.

Pendant cette durée, la sécrétion de prolactine est inhibée par la folliculine et ce n'est qu'après la parturition, quand le taux de folliculine subit une chute

considérable, que la prolactine libérée déclenche la montée laiteuse.

Le maintien de la lactation nécessite le stimulus nerveux de succion des mamelons.

Le phénomène de la lactation correspond à un arc réflexe à centre hypophysaire, à voie centripète nerveuse, à voie centrifuge humorale.

L'excitation des terminaisons nerveuses du mamelon gagne l'hypophyse par voie cérébro-spinale, l'hypophyse répond par la production de prolactine, qui agit par voie humorale.

Mais, répétons-le, la prolactine n'a une action sur la glande mammaire que si celle-ci a été au préalable préparée par l'action de la folliculine et de la progestérone.

Les hormones ovariennes paraissent sans action chez les animaux hypophysectomisés.

Quant aux facteurs qui déterminent la constitution même du lait, ils nous sont encore totalement inconnus.

OBSERVATIONS

Les observations de galactorrhée sont nombreuses et nous en avons retrouvé 156 dans la littérature. La liste en est forcément incomplète et plusieurs observations nous ont sûrement échappé. Parmi celles que nous avons retrouvées, bon nombre sont très sommaires, parfois même réduites à un titre ou à l'indication d'une publication. Il nous a paru cependant utile de les signaler ici.

Disons tout de suite que, sur ces 156 observations :

131 concernent des femmes,

22 — des hommes,

3 sont seulement signalées sans indication de sexe.

Nous apportons 6 cas nouveaux concernant tous les six des femmes, et ceci porte à 162 le total de nos observations.

Nous allons passer en revue ces différentes observations en essayant de les faire entrer dans un cadre pathologique précis. Quelques-unes échappent à tout classement.

Nous nous efforcerons ensuite de trouver une explication pathogénique satisfaisante, ou tout au

moins plausible, de la galactorrhée, suivant les circonstances dans lesquelles elle est apparue.

Quant à l'abondance même de la galactorrhée : écoulement spontané important, ou émission de quelques gouttes à la pression des seins, elle nous a paru d'une importance tout à fait secondaire.

De même, il ne nous a pas été possible d'étudier séparément la sécrétion lactée et la sécrétion colostrale, beaucoup trop d'observations ne faisant aucune mention d'un examen chimique et microscopique du liquide sécrété.

Par contre, il ne faut pas accepter pour évidents tous les diagnostics de galactorrhée; en l'absence d'un contrôle chimique et microscopique, certaines productions sébacées ont pu être prises, à un examen rapide, pour un écoulement lacté.

MM. Etienne May et Layani ont eu récemment à examiner un homme, porteur d'une gynécomastie, et qui attirait l'attention sur une sécrétion mammaire blanchâtre pouvant être confondue avec une sécrétion lactée; l'examen du produit de sécrétion a montré qu'il était uniquement constitué par du sébum.

Or, nous l'avons déjà dit, la plupart des observations ne font pas mention d'un examen du liquide sécrété. Aussi est-il possible que, parmi les observations que nous rapportons ici, se soient glissées quelques erreurs de diagnostic.

Nous étudierons successivement la galactorrhée

- au cours des affections génitales chez la femme;
- après intervention chez la femme;

— au cours des affections génitales chez l'homme et des tumeurs surrénales;

— dans l'acromégalie et les tumeurs cérébrales;

— dans les affections du névraxe et des racines médullaires;

— des cas de galactorrhée dans la syphilis 2nd, au cours d'une brûlure thoracique, dans la maladie de Basedow, la maladie d'Hodgkin, l'asthme;

— au cours d'un cancer du sein;

— de la grossesse nerveuse et divers troubles psychiques;

— des cas de galactorrhée relevant d'un simple stimulus mécanique.

A ces observations, on rattachera les cas de :

— sécrétion lactée pendant la grossesse;

— de lactation anormalement prolongée ou anormalement abondante;

Enfin, il faudra signaler plusieurs cas de galactorrhée sans aucune cause apparente.

A) - AU COURS DES AFFECTIONS GENITALES CHEZ LA FEMME (28 obs.)

Au cours des affections génitales chez la femme, la galactorrhée apparaît comme un phénomène assez fréquent et nous avons retrouvé 28 observations.

Un article de Gellhorn datant de 1908 nous apprend que Mueller, à l'Université de Berne, a observé 14 cas de sécrétion mammaire chez des femmes stériles, presque toutes atteintes de *fibromes utérins*; que Freund a trouvé une sécrétion colostrale

dans 25 cas de fibromes sur 44 mis en observation. Gellhorn, avec Billroth, n'a par contre jamais vu de sécrétion anormale au cours de nombreux examens de femmes porteuses de fibrome.

— Personnellement, au cours de nos recherches dans la littérature, nous n'avons retrouvé qu'une seule observation de galactorrhée associée à un fibrome, c'est celle de *Otto Herschan*, en 1927, qui rapporte un cas de myome utérin chez une femme vierge de 46 ans, accompagné d'une sécrétion colostrale vérifiée à l'examen chimique et microscopique.

Dans le cancer de l'utérus, la galactorrhée ne paraît pas fréquente et nous n'avons retrouvé que l'observation de *Casa Luigi*, renfermée dans les Annales de Gynécologie, sur un cas de cancer de l'utérus avec galactorrhée chez une femme de 50 ans.

La sécrétion mammaire au cours des *infections gynécologiques* fait l'objet de la thèse de Maria de Montpellier en 1923.

Les cas de galactorrhée et métrite chronique sont au nombre de 4 :

2 sont rapportés dans la thèse de *René Duval*, 1881,

— l'un, daté de 1878, est dû à Segond, interne dans le service de Gallard;

— l'autre relate le cas d'une femme de 40 ans qui, depuis 5 ans, présente une métrite chronique avec écoulement lacté bilatéral.

— 2 autres sont dûs à *Otto Engstrom* et datent de 1889.

Au cours des lésions annexielles, nous avons trouvé 3 cas de galactorrhée :

— un de salpingite gonococcique dû à *Otto Engstrom* ;

— un d'abcès de l'ovaire, dû à *Hallauer*, date de 1910;

— un de tuberculose annexielle, dû à *M^{me} Chinni*, date de 1918.

Les tumeurs ovariennes nous valent 7 observations de galactorrhée :

— deux sont des observations de tumeur bénigne :

— l'une est l'observation de *Baumgartner* rapportée dans la thèse de Gaston Reynier en 1912, sur un cas de galactorrhée associée à un kyste de l'ovaire droit avec métrite adénomateuse. L'hystérectomie a entraîné l'arrêt immédiat de la sécrétion lactée;

— l'autre, de *W.-P. Plate* (1933) est une observation de sécrétion colostrale chez une femme de 23 ans. Sécrétion disparaissant après l'ablation d'un follicule de l'ovaire.

— Cinq sont des observations de tumeurs malignes, ce sont celles de :

— *Polano*, cité par Halban en 1905, sur un cas de galactorrhée avec endothéliome de l'ovaire chez une femme vierge;

— *Saenger* (1912), sur deux cas de sécrétion lactée avec carcinome de l'ovaire, un primitif, un secondaire;

— *M^{me} Chinni* (1918) sur un cas de tératome de l'ovaire;

— *Siegmund* (1932) sur un cas de sécrétion colostrale, gigantisme et puberté précoce chez une fillette de 6 ans atteinte de tératome de l'ovaire. De ce dernier cas, on peut rapprocher les deux observations de *Lucas* datant de 1888, rapportées successivement par *Harris* en 1925, *Southan* en 1928 et *Krestin* en 1932, de sarcome et tératome de l'ovaire chez des fillettes de 5 et 3 ans, atteintes de gigantisme et gynécomastie mais sans galactorrhée.

— Au cours de la *môle hydatiforme* et du *chorio-épithéliome* la galactorrhée serait assez fréquente. Nous avons retrouvé deux observations :

— celle de *Meyer* dans le traité de *Henke* et *Lubarsch*, citée par *Guiseppe Motta* en 1934;

— celle de *Motta* en 1934, chez une femme de 25 ans, ayant subi une hystérectomie pour chorio-épithéliome, et chez qui la montée laiteuse s'est produite 3 jours après l'intervention pour persister jusqu'à la mort, 15 jours plus tard. En réalité, cette observation n'est peut-être pas à sa place ici car la galactorrhée est apparue après l'hystérectomie ; cependant, comme le fait remarquer l'auteur, la galactorrhée, après hystérectomie, est généralement d'apparition assez tardive, 2-3 semaines en moyenne.

Mais la galactorrhée au cours du chorio-épithéliome ne paraît pas être l'apanage unique de la femme et, à ce sujet, il convient de rapporter une très intéressante observation de *Watrin et Florentin*

en 1930, sur un cas de sécrétion lactée chez une lapine de 3 ans n'ayant pas eu de portées depuis 2 ans malgré deux accouplements et chez qui l'autopsie fit découvrir une tumeur utérine ayant l'aspect de vésicules translucides à parois épithéliales reposant sur un chorion fibrillaire richement vascularisé.

— Plus difficiles à classer sont les 10 observations suivantes; cependant, dans toutes, on trouve signalé un *dysfonctionnement ovarien*. C'est dans ce cadre que nous placerons les 3 cas d'atrophie utéro-ovarienne — ou maladie de Frommel — avec galactorrhée rapportés par *Sharp* en 1935;

deux remontent à *Chiari* et datent de 1855;

la troisième est due à *Frommel* et date de 1882.

Dans les 3 cas, il s'agit de femmes ayant eu au moins un enfant et présentant une aménorrhée persistante.

Horroks, cité par *Gibbons* (1887), signale un cas de galactorrhée chez une femme mariée, stérile, avec dysménorrhée.

Elliotson, cité par *Knott* (1899), un cas analogue chez une femme aménorrhéïque depuis 5 mois.

Gellhorn (1908), une sécrétion colostrale chez une femme de 25 ans nullipare ayant une atrophie utéro-vaginale avec dysménorrhée.

— Il cite l'observation de *Cramer* de galactorrhée bilatérale apparue après transplantation de deux ovaires sains de femme, chez une femme de 21 ans

ayant une atrophie ovarienne bilatérale avec aménorrhée.

Cette observation est d'ailleurs sujette à caution et l'on peut se demander quel est le rôle joué par le traumatisme opératoire dans l'apparition de la galactorrhée.

Pascali, en 1929, décrit un cas de galactorrhée chez une femme de 19 ans nullipare, avec insuffisance ovarienne traduite par une adiposité accompagnée de dysménorrhée.

C'est à cette place qu'il semble logique de mettre l'observation de *le Née* exposée dans la thèse de Fal-lourd (1932) de galactorrhée avec dysménorrhée (la galactorrhée étant influencée par les règles) chez une femme vierge de 37 ans très nerveuse et présentant un degré léger d'hyperthyroïdie.

Manzi enfin, en 1935, apporte une observation de galactorrhée chez une femme de 27 ans nullipare présentant une hypoplasie génitale avec hydrosalpinx gauche et aménorrhée.

C'est à ces cas de galactorrhée avec aménorrhée que se rattache le célèbre aphorisme d'Hippocrate cité par Polycarpus Fredericus Schacher dans sa thèse « Aménorrhée et sécrétion lactée ».

B) - APRES INTERVENTION CHIRURGICALE CHEZ LA FEMME (16 obs.)

Après intervention chirurgicale, la galactorrhée est assez fréquente; nous avons pu réunir 16 observations. La majorité de ces observations comporte une

ablation des ovaires; cependant pour 3 d'entre elles, il n'y a eu que manipulation des organes génitaux et pour 2 aucun examen des organes génitaux n'a été signalé.

Les observations de galactorrhée après ablation des organes génitaux sont celles de :

Otto Engstrom (1889), la sécrétion persiste des années après l'extirpation d'un kyste dermoïde de l'ovaire chez une femme de 36 ans;

Gellhorn (1908), galactorrhée survenue 3 semaines après une hystérectomie totale chez une femme de 19 ans;

Gruenbaum, cité par *Gellhorn*, sécrétion colostrale survenue 18 jours après l'ablation d'une tumeur ovarienne;

Landau, cité par *Gellhorn*, galactorrhée durant quelques mois mais ayant pour particularité sa date d'apparition 1 an 1/2 après une ovariectomie bilatérale.

W.-O. Henry (1908), galactorrhée durant 4 ou 5 jours après ablation des ovaires;

Etienne et Pagès (1922-1923), apportent deux observations de galactorrhée après hystérectomie pour métrite-annexite;

Maria (1923), galactorrhée survenue 13 jours après hystérectomie pour métrite-annexite;

Adeodato Filho (1935), galactorrhée accompagnée de céphalée et rhumatisme après hystérectomie pour fibrome et ovarite scléro-kystique;

Robert Walter (1937), galactorrhée transitoire après ablation d'un kyste de l'ovaire;

Nous devons l'observation suivante à MM. Lenormant, Mocquot, Moricard et Mathey.

OBSERVATION I. — M^{me} V..., 18 ans, est soignée pour la première fois dans le service du Professeur Lenormant, à Cochin, au mois d'octobre 1936, pour douleurs dans le bas-ventre avec brûlure à la miction et pertes verdâtres.

L'étude de ses antécédents nous apprend qu'elle a été réglée à 16 ans, règles survenant régulièrement tous les 30 jours et durant 2 jours. Elle ne présentait alors ni modifications mammaires pendant les règles, ni phénomènes douloureux entre les règles ;

— qu'elle a eu un accouchement normal à terme en avril 1936, avec retour de couches fin avril.

— le 15 août 1936, elle fait une fausse couche provoquée, suivie pendant deux jours de pertes brunâtres et c'est depuis cette fausse couche qu'elle souffre de brûlures à la miction avec douleurs pelviennes et pertes verdâtres.

D'octobre 1936 à février 1937, ses règles sont des plus irrégulières, pertes sanguines durant 2 ou 3 jours et survenant tous les 8 ou 10 jours.

En février 1937, elle subit, dans le service du professeur Lenormant, une hystérectomie totale pour salpingite bilatérale. Un mois après cette castration, c'est-à-dire en mars 1937, la malade commence à présenter une sécrétion lactée abondante et bilatérale, un peu plus abondante et s'accompagnant de douleurs aux environs du 10 du mois, ancienne époque de ses règles.

Au mois de juillet 1937, elle vient consulter le Docteur Moricard, dans le service du Professeur Mocquot ; elle

présente alors une sécrétion lactée bilatérale importante qui la gêne considérablement.

La malade ne signale aucune modification morphologique, l'examen du fond d'œil est négatif.

Elle reçoit en juillet 4 injections de benzogynœstryl, en août, 6 injections de benzogynœstryl, sans aucune modification de la sécrétion, qui persiste, très abondante, en septembre.

En octobre, elle reçoit 3 injections de 10 milligr. de propionate de testostérone. La réaction de Friedmann faite à ce moment est négative.

En décembre 1937, on lui fait 6 injections de 10 milligr. de testostérone. Le résultat thérapeutique est nul, la sécrétion lactée ne subit aucune modification. Seules les bouffées de chaleur qui avaient suivi la castration sont améliorées.

En janvier 1938 et au début de février, elle reçoit encore 11 injections de 10 milligr. de testostérone, puis elle est hospitalisée à l'hôpital Broca pour recevoir chaque jour, pendant 5 jours, 40 milligr. de propionate de testostérone. Malgré un traitement aussi intense, aucune diminution de la sécrétion n'est obtenue ; par contre, la malade se plaint d'une céphalée violente. A des examens ultérieurs, la sécrétion persiste aussi abondante.

Trois observations relatent des cas de galactorrhée suivant une intervention *sans ablation des ovaires* mais avec manipulation des ovaires. Ce sont celles de :

Cramer, cité par Gellhorn (1908) : galactorrhée après opération pour prolapsus utérin chez une femme de 40 ans ;

les deux observations de *Joaquim Fontes* en 1923 :

— l'une rapporte le cas d'une femme de 23 ans chez qui une sécrétion colostrale, vérifiée à l'examen microscopique, est survenue après appendicectomie, mais au cours de l'intervention un examen des annexes avait été pratiqué;

— l'autre, celui d'une femme mariée depuis 6 ans, stérile, chez qui la galactorrhée s'est installée après une hystérectomie avec conservation des ovaires; la présence d'un gros corps jaune ayant été constatée dans un ovaire.

Deux dernières observations racontent des cas de galactorrhée après intervention, sans qu'un examen des organes génitaux soit mentionné. Ce sont celles de :

Otto Engstrom (1889) : galactorrhée après incision d'un abcès de la grande lèvre chez une femme de 28 ans érotique et nerveuse;

Ferry, en 1922, sécrétion lactée vérifiée à l'examen et développement du tissu adipeux après cure d'une éviscération et appendicectomie chez une femme de 24 ans.

C) - AU COURS DES AFFECTIONS GENITALES CHEZ L'HOMME (10 obs.)

Le cancer du testicule peut s'accompagner de modifications mammaires allant jusqu'à affecter une disposition féminine des seins avec sécrétion colostrale; cependant, le plus souvent, cette évolution

s'arrête au stade de gynécomastie simple et nous n'avons trouvé qu'une seule observation de galactorrhée, celle de :

Cooke (1915), un homme de 26 ans porteur d'un chorio épithéliome du testicule présente une gynécomastie avec sécrétion colostrale.

Cependant, on peut se demander si les deux observations de *Gaillet*, rapportées dans la thèse de René Duval (1881), de sécrétion colostrale chez des hommes de 20 et 28 ans porteurs de « tumeurs de l'épididyme » ne sont pas plutôt des cas analogues à celui de *Cooke*, de tumeur testiculaire.

De toutes façons, on doit rapprocher de l'observation de *Cooke* deux observations de cancer du testicule avec gynécomastie mais sans galactorrhée :

— celle de *Heidrich Fels et Mathias* : chorio-épithéliome et gynécomastie chez un homme de 36 ans;

— Celle de *Bergeret, Caroli, Millot et Simonnet* (1937) : cancer métastatique du testicule et gynécomastie avec adéno-fibrome du sein chez un homme de 43 ans.

L'insuffisance génitale paraît à elle seule susceptible de s'accompagner de galactorrhée, comme semblent en témoigner les 4 observations suivantes de :

— *Polycarpus Schacher*, cité dans la thèse de René Duval (1881); galactorrhée chez un enfant de 9 ans ayant une insuffisance testiculaire;

— *Horteloup*, thèse d'agrégation (1872), gynécomastie, écoulement par le mamelon et insuffisance génitale chez un homme de 79 ans.

— *Labbé*, cité dans la thèse de René Duval (1881) : galactorrhée droite durant depuis 12 ans chez un homme ayant une insuffisance génitale.

— *Halban* (1905), gynécomastie, galactorrhée et insuffisance génitale chez un jeune soldat.

De ces quatre observations, on peut rapprocher 7 observations d'insuffisance testiculaire avec féminisation des seins mais sans galactorrhée.

Ce sont les 6 observations d'Apert et Decléty en 1918, de gynécomastie avec atrophie post-traumatique des testicules.

L'observation de Condomine (1920) de gynécomastie chez un jeune soldat de 21 ans avec atrophie post-traumatique des testicules.

Enfin, la sécrétion colostrale peut s'observer chez les hermaphrodites, ainsi qu'il apparaît dans les 3 observations suivantes de :

Horteloup (1872), galactorrhée chez un hermaphrodite de 24 ans;

Levinger (1928), sécrétion colostrale chez un homme présentant des signes d'inter-sexualité ;

Haenel (1928) sécrétion lactée continue chez un homme présentant des symptômes secondaires d'hermaphrodisme.

D) - AU COURS DES TUMEURS SURRENALES (2 obs.)

Ce chapitre se rapproche de très près du précédent; en effet, il est curieux de remarquer que les tumeurs surrénales, masculinisantes chez la femme,

féminisantes chez l'homme, s'accompagnent de galactorrhée uniquement chez l'homme et qu'il faut probablement faire intervenir, pour expliquer cette sécrétion lactée, le rôle de l'insuffisance testiculaire associée.

Nous avons trouvé deux observations de galactorrhée au cours des tumeurs surrénales, ce sont celles de :

Parkes-Weber (1926) décrite également par *Zur-Busch* en 1927, gynécomastie, galactorrhée, insuffisance testiculaire chez un homme de 27 ans atteint de tumeur surrénale maligne. L'autopsie a montré des glandes mammaires de type féminin, pleinement développées et sécrétantes.

Lisser : gynécomastie et galactorrhée sans autres signes de féminisation chez un homme de 33 ans atteint d'hypernéphrome malin avec métastases pulmonaires.

Si ces deux observations sont les seules retrouvées de tumeur surrénale avec galactorrhée, on ne peut en séparer trois autres observations de tumeur surrénale avec féminisation du malade.

Une surtout est extrêmement intéressante par son évolution, c'est l'observation de *Holl* en 1930: il s'agit d'un homme de 44 ans, d'aspect parfaitement viril, père de deux fils et chez qui, progressivement, s'installe une morphologie féminine des seins, une atrophie des organes génitaux avec impuissance sexuelle, une obésité et un aspect féminin du visage, en même temps que les poils disparaissent presque entière-

ment. Le diagnostic de tumeur surrénale ayant pu être porté, l'intervention est décidée et découvre une tumeur bien encapsulée, facilement extirpable. L'évolution post-opératoire est en tous points remarquable, d'abord parce que c'est le seul cas connu d'ablation avec succès d'une tumeur surrénale ; ensuite, parce que, dès une semaine après l'intervention, la gynécomastie commençait à diminuer, le malade se « remasculinisait » et l'impuissance sexuelle disparaissait au bout d'un mois.

Deux autres observations contribuent à appuyer cette notion du caractère « féminisant » des tumeurs surrénales chez l'homme :

— l'une est due également à Holl : gynécomastie chez un garçon de 16 ans, porteur d'une tumeur surrénale inopérable ;

— l'autre est due à Bittorf et Mathias (1919) : gynécomastie et atrophie testiculaire chez un homme de 26 ans porteur d'une tumeur maligne cortico-surrénale, l'autopsie a montré un tissu sécrétant actif dans les deux glandes mammaires.

E) - ACROMEGALIE ET TUMEURS CEREBRALES (23 obs.)

21 observations d'acromégalie ou de sarcome hypophysaire ont été réunies ; il s'agit 16 fois de femmes, 4 fois d'hommes, 1 fois le sexe n'est pas précisé.

A ces 21 observations, nous rattacherons une observation de tumeur épiphysaire et une observation de tumeur du canal cranio-pharyngien.

Les observations d'acromégalie sont celles de :

— *Gajkiewicz* (1894) : Acromégalie et galactorrhée chez une femme nourrice, 6 enfants;

— *Fazio* (1896) : Acromégalie et galactorrhée chez une femme ayant nourri un enfant peu de temps auparavant;

— *Ostreich et Slawyk* (1899) : Gigantisme, développement des organes génitaux, gynécomastie et sécrétion colostrale chez un petit garçon de 4 ans atteint de sarcome hypophysaire;

— *Maquire* (1909) : Acromégalie et galactorrhée chez une femme ayant été nourrice;

— *Lodge* (1912) : Acromégalie et galactorrhée chez une femme ayant été nourrice;

— *Bab* (1914) : Acromégalie et galactorrhée chez une femme ayant été nourrice;

— *Roth* (1918) et *Henschen et Nager* (1919) : deux cas d'acromégalie, gynécomastie et galactorrhée chez l'homme;

— *Haenel* (1928) : Angiosarcome pituitaire, gynécomastie et galactorrhée chez un homme de 43 ans;

— *Carnot et Bouttier* (1930) : Acromégalie, dysménorrhée, galactorrhée depuis 3 ans chez une femme de 27 ans, jamais enceinte;

— *Krestin* (1932) : deux cas d'acromégalie, aménorrhée, galactorrhée avec examen du liquide sécrété chez deux femmes de 25 et 32 ans jamais enceintes;

— *Maniscalco* (1932) : Acromégalie, dysménorrhée, galactorrhée installées après un avortement chez une multipare;

— *Kovalev*, cité par Maniscalco, gomme hypophysaire et galactorrhée chez une femme ayant eu un enfant 8 ans auparavant;

— *Jaworashi*, cité par Maniscalco : Acromégalie, aménorrhée et galactorrhée chez une femme;

— *Castillo et Lanari* (1933) : deux cas d'acromégalie, aménorrhée et galactorrhée, l'un chez une femme de 35 ans ayant nourri 3 enfants; l'autre chez une jeune fille;

— *Cushing* (1933) : Acromégalie, aménorrhée, galactorrhée consécutive à un accouchement chez une femme de 32 ans;

— *Y.-I. Deych* (1934) : Tumeur pituitaire, aménorrhée, myxœdème et galactorrhée chez une femme;

— *Lopes-Cardozo-Kater* (1938) : Adénome pituitaire avec galactorrhée. (Il nous a été impossible de nous procurer cet article, aussi n'avons-nous pas pu savoir s'il s'agit d'un homme ou d'une femme.)

Nous devons la dernière observation à MM. Villaret, Justin-Besançon et Bourgeois, qui ont bien voulu nous la confier :

OBSERVATION II. — M^{me} C..., 40 ans, vient consulter dans le service du Professeur Villaret, le 17 octobre 1938, pour des modifications morphologiques considérables dont le début remonte à une grossesse et un accouchement normaux, il y a 4 ans :

Augmentation du volume du nez, saillie des globes oculaires ;

Augmentation du volume des mains et des pieds, la malade ne peut plus porter son alliance et a dû augmen-

ter la taille de ses chaussures de 2 pointures en 2 ans (du 36 au 38).

Par contre, la taille est inchangée et reste à 1 m. 55.

Les modifications morphologiques ne sont pas les seuls phénomènes ayant inquiété la malade. Elle se plaint de :

— troubles de la vue : baisse de la vision, surtout marquée depuis le mois de janvier 1938, brouillard devant les yeux ;

— troubles des règles : les règles toujours irrégulières se sont arrêtées depuis le mois de janvier 1938 ;

— troubles du caractère : la malade est devenue très nerveuse, elle se met facilement en colère, prend peur sans raison ;

— troubles nerveux : céphalée intense, somnolence.

La malade se plaint en outre d'une polyphagie intense sans polyurie et d'une transpiration très abondante.

Enfin, elle signale l'existence d'une *sécrétion mammaire permanente*, d'ailleurs peu abondante.

L'interrogatoire nous apprend :

— qu'elle a été réglée à l'âge de 15 ans, mais toujours irrégulièrement ;

— que vers l'âge de 22 ans est apparue une pilosité excessive ;

— qu'elle s'est mariée à 30 ans.

Elle aurait fait une fausse couche traduite par une hémorragie abondante après une période d'aménorrhée et suivie d'une montée laiteuse transitoire.

Elle a accouché à terme, en septembre 1934, d'un enfant bien portant.

Elle n'a pas allaité son enfant, à cause d'une tumeur sensible dans le sein droit, tumeur opérée en 1935 par le Docteur Madier ; cependant, malgré l'absence de l'allai-

tement, la montée laiteuse s'est produite et, depuis cette date, l'écoulement lacté ne s'est jamais arrêté.

C'est également à son accouchement que la malade fait remonter d'une façon très précise les divers troubles qui l'ont amenée à consulter.

L'étude de ses antécédents familiaux nous apprend que son père est mort à l'âge de 44 ans d'une maladie nerveuse, sans qu'aucune précision puisse être donnée à ce sujet ; sa mère et sa sœur sont bien portantes.

Dès l'examen, l'attention est attirée par l'aspect de la malade :

Les yeux saillants sous des rebords orbitaires proéminants, les paupières lourdes et épaisses, le nez très élargi, la langue épaisse et volumineuse, les dents écartées, la pilosité abondante de la lèvre supérieure et du menton, le développement anormal du maxillaire inférieur qui gêne la mastication, constituent un tableau très caractéristique que vient confirmer une étude plus approfondie.

En effet, il existe un épaississement de tous les tissus, des mains, qui sont déformées, des doigts courts et boudinés, des pieds élargis.

Une abondance très anormale du système pileux : les membres, surtout les cuisses, sont couverts de poils, les poils pubiens remontent jusqu'à l'ombilic ; seul le thorax est intact.

Le thorax est déformé par la saillie du sternum et des dernières côtes. Les seins sont d'aspect et de consistance normaux. La galactorrhée, peu abondante, demande à être recherchée. Seule la pression fait apparaître quelques gouttes de lait.

L'examen complet de la malade ne donne aucun renseignement supplémentaire. Les poumons, le cœur et la tension artérielle sont normaux.

Le pouls est régulier, sans brachycardie.

La diurèse varie entre 1.000 et 2.000 cc.

La malade mesure 1 m. 55 et pèse 56 kg. 500.

Le métabolisme basal est un peu augmenté à + 27,7 %.

La glycémie est à 0,95, l'urée sanguine à 0,32, le B.W. négatif.

L'examen oculaire montre un fond d'œil normal, il n'existe ni stase papillaire, ni aucun signe d'hypertension intracrânienne ; seulement une myopie accentuée.

L'examen radiologique du crâne présente un intérêt capital et permet d'affirmer le diagnostic déjà très vraisemblable d'acromégalie :

— la selle turcique est agrandie, modifiée dans sa forme ;

— les apophyses clinoides antérieurs sont intactes, mais les apophyses clinoides postérieurs et la lame quadrilatère ont disparu.

Les vaisseaux du diploé, très accusés, traduisent l'hypertension intracrânienne.

Au total, le diagnostic d'acromégalie d'apparition récente peut être posé ; cependant, la rapidité de l'évolution, l'aggravation rapide des symptômes, la céphalée, la somnolence font faire quelques réserves quant à la nature exacte de la lésion hypophysaire, et un traitement radiothérapique hypophysaire est institué.

Au mois d'avril 1939, la malade, qui avait déjà subi 14 séances de radiothérapie et était de nouveau soumise au traitement, signalait une amélioration considérable de tous ses symptômes fonctionnels, particulièrement de la somnolence, de la céphalée et des troubles du carac-

tère. Elle accusait une sensation de bien-être très nette, mais la galactorrhée ne paraissait pas avoir été modifiée et la pression des seins permettait toujours de recueillir quelques gouttes de lait.

A ces observations d'acromégalie, on peut rattacher deux observations de tumeurs cérébrales :

l'une de *Pende*, en 1937 : tumeur épiphysaire avec gynécomastie et colostrum, sans modification de l'appareil sexuel secondaire chez un jeune garçon de 4 ans;

l'autre de *Salus* en 1935 : galactorrhée au cours d'une tumeur du canal cranio-pharyngien.

F) - AFFECTIONS DU NEVRAXE ET DES NERFS RACHIDIENS (10 obs.)

Nous connaissons 10 observations de galactorrhée au cours des affections du névraxe et des nerfs rachidiens, 9 observations ont été faites chez la femme ; sur la 10^e, nous ne possédons pas de précisions.

Au cours du *tabès*, la galactorrhée serait assez fréquente et les neurologistes, avec Frankl-Hochwart, ont bien insisté sur les formes de *tabès* avec galactorrhée.

Landois signale d'autre part la possibilité de galactorrhée au cours de crises mammaires du *tabès*.

Personnellement, nous n'avons retrouvé que deux observations :

— celle de *André Thomas et Kudelski* (1932) : galactorrhée, dysménorrhée chez une tabétique de

42 ans mère de deux enfants. Cette observation présente deux particularités intéressantes : la galactorrhée augmente notablement quand on fait subir une excitation mécanique aux mamelons, cette excitation a une action homolatérale.

Il existe une bande d'hypoesthésie thoracique intéressant les glandes mammaires.

— Celle de *Souques*, rapportée en 1932 : galactorrhée et crises gastriques chez une jeune tabétique nullipare.

Au cours de la *syringomyélie*, la galactorrhée est considérée comme un phénomène exceptionnel, beaucoup plus rare que dans le tabès ; personnellement, nous connaissons 3 observations de galactorrhée au cours de la syringomyélie, toutes 3 chez des femmes ayant eu des enfants, ce sont les observations de :

— *André Thomas* (1921) : chez une femme de 40 ans, la galactorrhée s'installe après l'accouchement de 2 jumeaux qui meurent en 48 heures ;

— *André Thomas* (1931) : chez une femme jeune, la galactorrhée et la syringomyélie débutent en même temps, au moment d'un accouchement.

— *Roussy, Chastenet de Géry, Mosinger* (1932) : Syringomyélie, galactorrhée et fibrome chez une femme de 48 ans ménopausée depuis 3 ans.

Au cours de la *sclérose en plaques*, la galactorrhée a été signalée ; nous n'en avons retrouvé aucune observation ; par contre, il existe une observation de

— *Roussy, Huguenin* (1937), sur un cas de myélo-encéphalite en plaques sans sclérose, avec galactor-

rhée chez une femme de 43 ans bien réglée mais ayant un fibrome utérin.

La galactorrhée est une séquelle possible de l'*encéphalite épidémique* comme en témoigne l'observation de

Riese (1928) : galactorrhée durant depuis 5 ans, parkinson, dysménorrhée, hyperexcitabilité sexuelle, chez une femme de 25 ans ayant eu une encéphalite épidémique.

Nous avons deux observations de *zona* avec galactorrhée :

— celle de *Grillcupsala*, datant de 1874 et rapportée dans la revue de Hayem en 1879. Zona intercostal droit, galactorrhée bilatérale mais plus marquée à droite, chez une femme de 72 ans mère de 5 enfants;

— celle de *Sinding* : galactorrhée et éruption zostérioriforme bilatérale des 7^e, 8^e, 9^e, 10^e intercostaux.

Nous connaissons une observation de galactorrhée et *côte cervicale*, celle de *Euzière, Viallefont, Castagné et Lafon*, en 1934 :

galactorrhée droite, douleurs dans le membre supérieur droit et côtes cervicales bilatérales, chez une jeune fille de 23 ans.

De ces dernières observations :

Il semble possible de rapprocher l'observation de

— *Lecène* : névrite du 4^e intercostal, par éclat d'obus, ayant entraîné une gynécomastie homolatérale chez un homme.

G) - APRES UNE BRULURE THORACIQUE (1 obs.)

On peut probablement rapprocher du chapitre précédent l'observation de

Emile Vogt (1909) : Galactorrhée et dysménorrhée consécutives à une brûlure thoracique importante chez une femme de 25 ans. La galactorrhée a persisté jusqu'à épidermisation complète, et dès sa disparition les règles sont redevenues normales.

H) - AU COURS DE LA SYPHILIS (1 obs.)

Nous ne connaissons qu'une seule observation, celle de

Chiale, en 1933 : Gynécomastie, sécrétion colostrale vérifiée à l'examen chez un homme en période de syphilis secondaire.

I) - MALADIE DE BASEDOW (1 obs.)

Nous n'avons trouvé qu'un seul cas de galactorrhée au cours de la maladie de Basedow et c'est chez un homme.

C'est l'observation de *Mondor*, contenue dans le mémoire de médaille d'or de *Mathey* (1938).

Basedow typique, impuissance, fibro adénome kystique du sein gauche, liquide d'aspect colostrale recueilli à la pression, chez un homme de 25 ans.

J) - MALADIE DE HODGKIN (3 obs.)

Nous possédons 3 observations de galactorrhée au cours de la maladie d'Hodgkin, toutes 3 inédites.

Deux de ces observations proviennent de l'Institut du Cancer de Villejuif et nous ont été confiées par M. le Professeur Huguenin; la troisième observation appartient à M. le docteur May.

OBSERVATION III. - M^{me} D..., 30 ans, vient consulter à l'Institut du Cancer, le 22 novembre 1935, pour des adénopathies.

La maladie a débuté en novembre 1934, au 7^e mois d'une grossesse, par de petits ganglions sus-claviculaires gauches qui ont rapidement augmenté de volume.

Après l'accouchement à terme, les ganglions ont subi une poussée et la malade dit avoir eu une *montée laiteuse* 5 mois plus tard, bien qu'elle n'ait pas allaité son enfant. Au moment de cette montée laiteuse, de nouveaux ganglions sont apparus dans les creux axillaires, puis, plus récemment, dans le creux sus-claviculaire droit.

Depuis 9 mois, la courbe thermique est irrégulière, 37°, 38° le plus souvent, mais avec des clochers nocturnes à 39°.

Depuis 2 mois s'est installé un prurit intense surtout marqué à la plante des pieds et à la paume des mains, plus accentué à la date des règles, qui n'ont pas réapparues depuis la dernière grossesse.

Enfin, la malade signale l'existence d'une dyspnée d'effort avec toux quinteuse et expectoration aqueuse.

L'étude des antécédents personnels et familiaux révèle peu de chose :

— une ostéite du sternum pendant sa dernière grossesse ;

— la malade a deux enfants bien portants.

A l'examen, on trouve :

— 2 gros ganglions sus-claviculaires gauches fermes et fixés, avec périadénite ;

— un gros ganglion carotidien gauche ;

— de petits ganglions carotidiens droits, axillaires et inguinaux ;

— le foie et la rate sont percutables ;

— l'examen du cœur et des poumons est négatif ;

— au niveau du sternum persiste une masse irrégulière, arrondie ;

— *les seins* sont augmentés de volume, tendus, douloureux, par le mamelon s'écoule un liquide ayant toutes les apparences du lait ;

Sur le thorax existent de nombreux petits noyaux intra-cutanés.

Une radiographie thoracique montre l'existence d'une ostéite sternale et de ganglions sus-bronchiques gauches.

Le diagnostic de maladie d'Hodgkin ayant été affirmé par une biopsie, le traitement radiothérapique est institué, il entraîne une diminution mais non une disparition des adénopathies.

Puis apparaissent des douleurs lombaires survenant par crises de plus en plus fortes.

Une nouvelle série de R. X., puis la téléradiothérapie sont bien supportées (mises à part des sueurs nocturnes très abondantes) et entraînent une diminution considérable des ganglions, qui persistent sous forme de petits noyaux fibreux cicatriciels.

Au bout de 4 mois de repos, la malade entre de nouveau à l'hôpital. Elle présente alors une masse sternale surélevée, dure, occupant toute l'étendue du corps sternal et débordant sur le gril costal. Une autre masse dure

occupe tout le quadrant supéro-interne du sein gauche et est contiguë à la masse sterno-costale.

Il existe toujours des adénopathies sus-claviculaires, sous-maxillaires, cervicales et axillaires.

Une nouvelle série de R. X. et de téléradiothérapie amène une rétrocession rapide mais incomplète de toutes les masses ganglionnaires.

La malade quitte alors l'hôpital définitivement, mais elle meurt chez elle 6 mois plus tard, en octobre 1938, après avoir présenté des phénomènes dyspnéiques intenses.

OBSERVATION IV. — M^{me} M..., 28 ans, entre à l'Institut du Cancer le 9 novembre 1932 pour une adénopathie inguinale droite apparue au mois de mai et ayant été précédée au mois de mars par des crises douloureuses dans la fosse iliaque gauche, crises douloureuses très intenses, ayant nécessité l'hospitalisation dans le service du Professeur Mondor, où le diagnostic de salpingite a été porté malgré l'absence totale d'élévation thermique.

Progressivement, l'adénopathie inguinale augmente de volume, devient douloureuse, entraînant un certain degré de claudication.

Le diagnostic porté est celui d'adénopathie tuberculeuse et la malade entre à l'hôpital Broussais pour y subir un traitement par les rayons ultra-violets.

De Broussais, elle est transférée à l'Institut du Cancer où l'on constate un amaigrissement avec asthénie et température à 39° depuis un mois.

Un prurit très marqué, surtout aux bras et aux jambes, où existent des lésions de grattage; ce prurit a débuté avec la maladie mais est surtout accentué depuis 1 mois et demi ;

Des vomissements alimentaires peu après les repas.

Il existe une adénopathie inguinale droite, sous-cutanée, occupant la partie supérieure du triangle de Scarpa, et une adénopathie profonde rétro-crurale de la taille d'un œuf de poule.

Le T. V. précise que cette masse est plaquée sur la paroi droite du petit bassin ; elle est un peu mobile et peut être accrochée dans le cul de sac latéral droit.

Outre cette adénopathie inguinale existe une adénopathie carotidienne gauche apparue depuis peu, composée de ganglions isolés arrondis, fermes.

Il n'existe pas d'autres adénopathies.

Le foie et la rate sont normaux.

L'abdomen est douloureux dans son ensemble.

L'examen pulmonaire est négatif.

La percussion des vertèbres lombaires et sacrées est douloureuse.

Les réflexes sont vifs mais égaux, avec tendance à la spasmodicité.

La cuti-réaction est négative.

Une numération globulaire montre une légère polynucléose.

La radiographie révèle l'existence d'adénopathie médiastinale, d'une métastase osseuse à l'os iliaque ; le rachis ne présente aucune image anormale.

L'interrogatoire ne permet de retrouver aucun antécédent particulier, mise à part l'histoire d'infection gynécologique avec pertes jaunâtres datant de septembre 1931.

La malade n'a jamais été enceinte.

Enfin, une biopsie permet d'affirmer le diagnostic de lympho-granulomatose typique.

Le traitement radiothérapique institué entraîne une amélioration, mais, rapidement, la malade se plaint de douleurs à type de coliques avec ténésme rectal, émission de glaires et constipation opiniâtre.

Ces crises douloureuses durent peu de temps et sont suivies par une grosse amélioration des manifestations fonctionnelles coïncidant avec une décroissance de la lésion crurale et une disparition presque totale de l'adénopathie inguinale.

La malade quitte alors l'hôpital, mais elle y rentre au bout d'un mois pour des crises douloureuses à type appendiculaire, accompagnées de vomissements alimentaires et de constipation. Ces crises sont surtout nocturnes et surviennent à des intervalles assez fixes.

L'examen de l'abdomen combiné au T. V. permet de trouver une masse crurale correspondant au siège de la douleur maxima; la masse est douloureuse et immobile. Le diagnostic de compression cœcale par une masse lymphogranulomateuse est porté, la radiothérapie locale améliore rapidement les douleurs et fait diminuer la masse.

Après 2 mois de repos, l'amélioration est sensible, malgré la reprise de crises douloureuses dans la fosse iliaque.

Par ailleurs, l'aménorrhée est totale depuis 3 mois, mais des irradiations ont porté sur le petit bassin. Enfin, à ce moment, l'examen révèle l'existence d'une *sécrétion colostrale*. Cette sécrétion, au dire de la malade, est apparue depuis 4 mois, elle aurait donc précédé d'un mois l'arrêt des règles et serait survenue 8 mois environ après le début de la maladie. L'examen génital permet d'écarter le diagnostic de grossesse, malgré une réaction d'Asheim Zondek faiblement positive.

L'apparition de dyspnée avec élargissement considérable du médiastin à la radiographie, commande la radiothérapie médiastinale, qui améliore les symptômes. Cependant, l'évolution va bientôt se précipiter.

Les ganglions inguinaux augmentent, la température approche de 39° le soir, la malade maigrit, la radiothérapie ne détermine plus qu'une amélioration légère et les ganglions carotidiens, la dyspnée accompagnée de toux et d'expectoration, les vomissements réapparaissent.

La galactorrhée persiste, tantôt sécrétion d'aspect colostré, tantôt sécrétion lactée.

La radiothérapie entraîne cependant encore une amélioration partielle et passagère vite suivie par une réapparition des ganglions dans de multiples régions, une accentuation des signes de compression médiastinale avec matité à la base droite ; le foie est augmenté de volume, les réflexes tendineux sont abolis aux membres inférieurs, très diminués aux membres supérieurs et la malade, après avoir présenté à plusieurs reprises un état syncopal, meurt au mois de février 1935.

L'autopsie, pratiquée, confirme le diagnostic de lymphogranulomatose généralisée avec pleurésie gauche ; malheureusement le système nerveux et les glandes endocrines n'ont pas pu être prélevés.

OBSERVATION V. — M^{me} M..., 27 ans, entre dans le service du Docteur Etienne May, le 15 novembre 1938.

L'histoire de sa maladie remonte au mois de décembre 1937. Très bien portante jusqu'à cette date, M^{me} M... a été hospitalisée pendant 6 semaines dans le service du docteur Haguenau pour bronchite et asthme. Une radiographie pulmonaire et un examen de l'expectoration permettent d'écarter le diagnostic de tuberculose et la

malade quitte l'hôpital au mois de janvier 1938, guérie, en apparence, de cet épisode pulmonaire aigu.

Mais, immédiatement, s'est installé un prurit qui, d'abord localisé aux membres inférieurs, a gagné rapidement tout le corps, le visage et même le cuir chevelu, provoquant la chute des cheveux.

Cependant, la malade va au mois d'avril se reposer à la montagne. Dès son arrivée, elle fait de nouveau une bronchite avec crises d'asthme extrêmement violentes nécessitant un traitement par l'évamine. A ce moment aussi s'installe une expectoration très abondante qui n'a jamais cessé depuis.

L'asthénie est intense.

Des vomissements aqueux surviennent tous les matins et la malade se croit enceinte car, depuis le mois de mars, ses règles, qui, jusque-là, avaient toujours été normales, se sont arrêtées, l'arrêt ayant coïncidé avec l'installation d'une *galactorrhée* très nette.

Cependant, l'absence de modifications utérines oblige ultérieurement à abandonner le diagnostic de grossesse, et à incriminer une insuffisance hépatique traduite par un subictère et parfois des selles décolorées.

Le séjour à la montagne se poursuit jusqu'en septembre 1938, mais la persistance de l'asthénie, les nausées, l'amaigrissement et enfin l'apparition d'adénopathies cervicales, surtout marquées à droite amènent la malade à consulter dans le service du Docteur May et à accepter l'hospitalisation.

Aucune maladie n'est à relever dans ses antécédents ; elle a eu une grossesse normale il y a 7 ans.

Un frère est mort à 25 ans de tuberculose.

A l'examen, on est frappé par l'amaigrissement, les lésions de grattage disséminées sur tout le corps, tradui-

sant un prurigo intense, elles ont entraîné une disparition presque totale des poils pubiens et axillaires, la chute des cheveux et des sourcils.

La peau est sèche, épaissie.

Le regard est fixe, sans exophtalmie.

Les adénopathies sont multiples :

sus-claviculaire droite ;

axillaires, plus marquées à droite ;

inguinales bilatérales.

Le foie est augmenté de volume, douloureux.

La rate, palpable et percutable.

Les seins sont d'aspect normal ; cependant, la pression fait sourdre une quantité abondante de lait. Les règles sont toujours suspendues.

L'examen clinique, par ailleurs, est de peu d'intérêt.

Les poumons sont le siège de râles sibillants, disséminés ; le cœur est normal, le pouls à 96, la T. A. à 11-6 ; les réflexes oculaires et rotuliens sont normaux.

Une nouvelle recherche de B. K. reste négative.

Le B. W. est négatif.

L'examen du sang montre une anémie légère, une leucocytose discrète, à forte prédominance polynucléaire neutrophile.

Enfin, une biopsie ganglionnaire permet d'affirmer le diagnostic de lymphogranulomatose maligne.

La recherche des hormones gonadotropes dans les urines et de la prolactine par la méthode de la micro-réaction sur le jabot du pigeon, donne un *résultat négatif*.

Cependant, l'évolution se précipite, la température, d'abord entre 37° et 38°, montant à 39° le 8 décembre, l'apparition brutale d'un ganglion jugulaire gauche, incitent à confier sans retard la malade au Docteur Mallet pour la mise en œuvre du traitement radiothérapique.

Dès la deuxième séance, le prurit est considérablement atténué, mais la température persiste à 39°, les quintes de toux sont continuelles.

Au bout de quatre séances, le prurit a presque complètement disparu, les éléments de prurigo de la face se sont effacés, la température revient à la normale.

Au bout de 8 séances, l'amélioration est très nette :

— la température est normale;

— l'adénopathie cervicale gauche et sus-claviculaire droite, la splénomégalie ont considérablement diminué.

Au bout de 16 séances :

— les ganglions inguinaux à leur tour ont considérablement régressé ;

— les autres adénopathies ont disparu.

La malade se sent beaucoup mieux, elle a repris 3 kg., n'a plus aucun prurit, l'appétit est redevenu normal.

Les poils pubiens et axillaires, les sourcils paraissent repousser légèrement.

La galactorrhée elle-même est très favorablement influencée par le traitement, une forte pression arrive seule à faire sourdre quelques gouttes de liquide du sein droit.

Et la malade quitte le service le 18 janvier 1939.

Au mois de février, un nouveau facteur d'amélioration est apporté par la réapparition des règles, peu abondantes il est vrai, survenant un mois environ après la presque disparition de la galactorrhée.

Les sourcils sont sensiblement normaux, les poils pubiens sont bien développés ; seuls les poils axillaires n'ont pas réapparu.

Les adénopathies sont réduites à un ganglion sous-maxillaire gauche avec quelques petits ganglions rétro-sternaux.

L'état se maintient ainsi excellent pendant tout l'été 1939.

Mais, au mois d'octobre 1939, la malade fait une rechute qui, d'emblée, s'avère grave, avec réapparition de tous les symptômes du début :

Fièvre, asthénie, amaigrissement, troubles digestifs avec diarrhée, bronchite, réapparition des ganglions axillaires, cervicaux et inguinaux.

Toutefois, les règles continuent à survenir régulièrement, quoique diminuées, et il n'y a pas de reprise de la galactorrhée.

L'aggravation se poursuit rapidement et la malade meurt le 14 novembre 1939, un mois et demi après le début de la rechute.

L'autopsie pratiquée ne nous apporte aucun renseignement de valeur permettant d'expliquer la galactorrhée.

L'hypophyse est peut-être un peu pauvre en cellules basophiles ;

L'ovaire et la surrénale peuvent être considérés comme tout à fait normaux ;

Le corps thyroïde est pauvre en colloïde mais sans hypertrophie épithéliale et fait penser à une involution générale avec réduction d'activité peut-être due aux R. X.

Aucune glande endocrine ne renferme de tissu Hodgkinien ; par contre, les poumons, la rate, les ganglions sont largement envahis.

K) - ASTHME (2 obs.)

Nous connaissons deux observations de galactorrhée associée à l'asthme. De l'une, malheureusement, nous ne possédons que le titre, mais cependant nous

avons cru bon de la signaler ici, quoi qu'il nous soit impossible d'en faire le moindre commentaire.

C'est l'observation de *Occhioni*, 1929 : sécrétion colostrale chez un homme asthmatique.

L'autre vient du service du docteur Etienne May.

OBSERVATION VI. — M^{me} B..., 29 ans, a été soignée pendant deux ans, d'octobre 1935 à octobre 1937, dans le service du Docteur May pour un syndrome extrêmement complexe d'hydrorrhée bronchique avec réaction asthmatiforme, rebelle à toute thérapeutique.

Elle est entrée dans le service pour un syndrome dyspnéique ressemblant à un œdème aigu ou subaigu du poumon et se répétant par crises de plus en plus violentes depuis 3 mois.

Les premières crises observées dans le service ayant été suffisamment alarmantes pour nécessiter à plusieurs reprises la thérapeutique classique : saignées, morphine et ouabaine intra-veineuse.

Cependant, l'absence totale de tous signes de défaillance ou d'atteinte cardiaques et de lésion médiastinale, la longue évolution de l'affection, permettent d'éliminer un œdème grippal malgré l'élévation thermique fréquente ; l'absence de lésion pulmonaire à la radiographie, la trachée sus-glottique et le larynx normaux rendent très improbable l'hypothèse d'un œdème pulmonaire aigu ou subaigu et font poser le diagnostic d'hydrorrhée bronchique avec réaction asthmatiforme, diagnostic confirmé par l'existence d'une importante éosinophilie sanguine, cependant qu'il n'existe pas d'éosinophiles dans l'expectoration.

Il importe de noter, dans les antécédents familiaux de la malade la mort de tuberculose pulmonaire de son père et de sa mère.

Dans ses antécédents personnels :

— à l'âge de 20 ans, une angine avec rhumatisme de la tibio-tarsienne ;

— à l'âge de 22 ans, un amaigrissement important avec toux ayant fait soupçonner une tuberculose pulmonaire. ce diagnostic ayant été infirmé par la radiographie pulmonaire et l'examen de l'expectoration ;

— un psychisme un peu particulier, la malade **ayant** tenté par deux fois de se suicider, une fois en se jetant dans la Seine, une fois en avalant le contenu d'un flacon de digitaline.

La première thérapeutique instituée est l'autohémothérapie associée à des injections de gluconate de calcium.

Cependant, la toux et l'expectoration persistent, d'importance variable, mais rapidement des crises paroxystiques vont prendre une prédominance nocturne. Au début, la dyspnée fait à peu près défaut, remplacée par une douleur thoracique violente. Mais, dès le mois de décembre, la dyspnée va devenir presque continue, avec crises paroxystiques intenses accompagnées de douleurs précordiales, d'angoisse, de cyanose des lèvres et du visage, cependant que l'examen cardio-vasculaire ne révèle qu'une accélération du pouls avec tension basse et que l'examen pulmonaire ne montre qu'une exagération des signes d'encombrement bronchique.

Et l'évolution va se poursuivre suivant ce mode :

— grandes crises paroxystiques de fréquence variable (parfois bi ou même triquotidiennes), et souvent très alarmantes ;

— persistance de la dyspnée, de la toux et de l'expectoration (d'une abondance extraordinaire, jusqu'à 700 gr. par jour) entre les crises.

Tantôt évolution apyrétique, tantôt évolution fébrile avec grands clochers à 39° ou 40° (qui deviendront permanents vers la fin de la maladie).

Quant aux thérapeutiques instituées, on peut dire que toutes ont été essayées et que si, parfois, elles ont amené une amélioration passagère, elles ont en définitive constitué autant d'échecs que d'essais. Et ceci qu'il s'agisse de :

Autohémothérapie, Sérum de Heckel, Atropine-éphédrine, Autosérothérapie, Histamine, Protéinothérapie, Alcool intra-veineux ;

Anesthésie générale répétée pendant plusieurs jours de suite et à de nombreuses périodes ;

Injections intra-trachéales d'huile goménolée ou eucalyptolée. Lipiodol intrabronchique ;

Attouchements nasaux, Bronchoaspiration ;

Cocaïnisation du ganglion stellaire gauche ;

Novocaïnisation des ganglions sympathiques cervicaux.

Seule la thérapeutique symptomatique, saignée, évamine, morphine, sédol, a une action immédiate sensible encore qu'inconstante et demande une répétition fréquente.

Pourtant, un épisode pulmonaire aigu avec température à 40° pendant 6 jours sera suivi, en février 1936, d'une disparition pendant un mois de tout phénomène dyspnéique. Mais le mois écoulé, l'évolution de la maladie a repris le même rythme que par le passé.

Au mois de mai 1936, l'expectoration, toujours très abondante, dépose dans le récipient en 4 couches bien distinctes.

Ce n'est qu'au mois de juillet 1936 qu'est signalée pour la première fois la *galactorrhée*. La malade dit l'avoir remarquée depuis quelques jours. C'est une galactorrhée peu abondante, la pression fait jaillir quelques gouttes d'un liquide épais, crémeux ; elle s'accompagne de douleurs mammaires assez intenses.

Les seins sont très peu développés, de couleur et consistance normales.

La galactorrhée aurait été précédée de longue date par la disparition des règles ; en effet, les dernières règles remontent à 9 mois auparavant, au début de la maladie. La galactorrhée et l'aménorrhée vont persister jusqu'à la mort de la malade, résistant au traitement par la folliculine, sans qu'apparaisse jamais aucun signe d'acromégalie.

Ainsi, l'évolution va se poursuivre suivant le même rythme, mais avec une aggravation progressive de tous les symptômes, une persistance de la dyspnée réalisant un état de suffocation quasi-permanent, une altération considérable de l'état général et, après quelques périodes de remission toujours très relatives et très passagères, la mort surviendra en octobre 1937, deux ans après le début de la maladie.

Il est à noter qu'à la période terminale s'est greffée une tuberculose pulmonaire alors que de très nombreux examens avaient toujours permis d'éliminer ce diagnostic.

Un examen histologique des glandes endocrines n'a pu être pratiqué

L) - LÉSIONS DU SEIN (1 obs.)

Une observation doit être signalée; cependant elle paraît très sujette à caution; c'est l'observation contenue dans la thèse de *René Duval* (1881), de carcinome du sein droit avec écoulement laiteux chez une femme de 42 ans.

M) - MALADIES MENTALES (13 obs.)

13 observations ont pu être réunies de galactorrhée chez des malades psychiques.

Il s'agit 8 fois de grossesses nerveuses.

5 fois de malades hystériques et érotiques.

Les observations de *grossesse nerveuse* sont:

— celle de *Faivre d'Esnaux*, retrouvée dans la « Gazette des Hôpitaux » en 1860 : la galactorrhée persiste 2 ans après une grossesse nerveuse chez une femme de 45 ans;

— Les 4 observations de *Gellhorn* (1908) de grossesse nerveuse et galactorrhée, chez :

— une femme de 25 ans ayant fait 5 fausses couches et désirant des enfants;

— une femme de 39 ans, mère de deux grands enfants;

— une femme de 40 ans, très nerveuse, se croit enceinte pendant des périodes d'excitation psychique et présente une sécrétion colostrale à ces moments;

— une femme de 50 ans a fait de nombreuses fausses couches entre 20 et 30 ans et se croit enceinte après un nouveau mariage;

— les 2 observations de *Johnston* cité par Gellhorn, de sécrétion mammaire dans de fausses grossesses;

— l'observation de *Reeb* (1937), de galactorrhée chez une jeune femme de 19 ans, non mariée, très nerveuse et redoutant d'être enceinte.

Les observations de galactorrhée *chez des malades hystériques et érotiques* sont :

— le cas cité dans le *dictionnaire des 60 volumes*.

Les observations de :

— *John Dix* (1856) : Galactorrhée chez une jeune fille de 25 ans, chaste et hystérique;

— *Gauthier Neveu* (1903) : Galactorrhée pendant des périodes d'aménorrhée chez une jeune fille de 25 ans hystérique ;

— *Nascimento Gengel* (1905) : sécrétion lactée durant une nuit chez une hystérique ;

— *Raoul Leroy* (1910) : Galactorrhée permanente depuis la puberté, augmentant au moment des règles chez une jeune maniaque érotique de 23 ans.

N) - GALACTORRHEE PAR STIMULUS MECANIQUE (20 obs.)

C'est là le chapitre le plus curieux de notre travail.

De nombreuses observations, toutes anciennes, semblent témoigner de la possibilité de produire une sécrétion lactée par simple excitation mécanique des mamelons.

Nous connaissons 20 observations, dont deux intéressent des hommes.

Bouchut, dans « L'hygiène de la première enfance », rapporte un usage traditionnel surprenant parmi les habitants du Cap Vert :

« Lorsqu'une femme meurt en nourrissant son
« enfant, l'usage oblige la plus proche parente,
« qu'elle soit mariée ou non, et quel que soit son
« âge, à nourrir immédiatement l'enfant privé de sa
« mère ; pour cela, la femme est soumise à une série
« de pratiques très bizarres consistant dans l'ap-
« plication de feuilles de ricin tièdes sur les seins, et
« dans l'emploi de fumigations chaudes vers les par-
« ties génitales ; l'enfant est en outre approché plu-
« sieurs fois par jour des mamelons. Après trois ou
« quatre jours, la sécrétion lactée s'établit. »

Le dictionnaire des 60 volumes parle de « filles très chastes ayant eu du lait après succion ».

Les deux observations les plus anciennes sont :

— celle de la vierge romaine qui allaite son père condamné à mourir de faim ;

— celle du laboureur d'Arenos cité par Humboldt :
« C'est dans ce même village (Arenos) habité par des
« Indiens, que vit un laboureur qui offre une phéno-
« mène de physiologie bien propre à frapper l'ima-
« gination : cet homme a nourri un fils de son pro-
« pre lait, et cela pendant 5 mois, à raison de deux
« à trois fois par jour. »

— L'observation suivante est celle de *Cardani*, en 1537 : « d'une femme jamais enceinte dont les seins

!« *sécrétaient du lait quand ils étaient excités par des piqûres d'orties* ».

— Puis vient l'observation de la négresse de Madame Laperenne, datant de 1670, rapportée par *Knott*, en 1899, et par *Richer*, dans ses causes célèbres :

— Madame Lapérenne s'embarque pour la France avec trois négresses de 16, 18 et 30 ans, et sa fille, âgée de 2 mois ; la nourrice de l'enfant est oubliée à terre ; pour amuser l'enfant, on lui donne à téter la jeune négresse vierge de 18 ans ; au bout de 2 jours, elle a assez de lait pour nourrir l'enfant.

— *Murat et Pâtissier*, en 1822, *Baudelocque et Knott*, en 1907, rapportent le cas de la jeune négresse d'Alençon, âgée de 8 ans, qui nourrit son petit frère pendant 4 semaines et fut présentée à l'Académie de Chirurgie de Paris, en 1783.

— *Montegre*, en 1810, rapporte celui d'une femme qui nourrit un des jumeaux de sa fille, celle-ci étant trop faible pour allaiter les deux ;

— *Stacken* (1832), celui d'une femme de 68 ans, Elisabeth Brian, qui nourrit l'enfant de sa fille ;

— *Horace Green* (1832), celui d'une femme de 47 ans ayant une galactorrhée depuis 3 ans et donnant le sein à son petit enfant ;

— *Audebert*, en 1841, celui d'une femme de 67 ans nourrissant sa petite fille ;

— *Luc*, en 1879, raconte l'histoire d'une femme soignée dans le service d'Ollivier, à Necker. Celle-ci, âgée de 44 ans, vit avec un amant « dont le plaisir

« consiste à lui exciter le bout des seins avec la
« langue ; il y a quatre mois et demi, les règles ne
« vinrent pas et, depuis lors, elle présente un écoule-
« ment laiteux ».

— *Chaussier*, dans ses leçons de physiologie, signale le cas d'une jeune fille qui, ayant à garder un enfant, le met au sein pour le faire taire. Au bout de peu de temps, elle a du lait.

— *Knott*, en 1899, raconte un fait très semblable : un enfant est mis pour dormir avec sa nurse ; celle-ci a du lait.

En 1907, il rapporte les cas de trois fillettes nourrissant des enfants que leurs mères ne peuvent pas allaiter.

— *Noël*, cité par Gellhorn, en 1908, rapporte le cas d'une femme mariée, jamais enceinte, qui nourrit un enfant de 6 mois qui la préfère à sa mère ;

— *Billroth*, cité par Gellhorn, deux cas de femmes nourrissant leurs petits-enfants :

l'une a 59 ans et n'est plus réglée depuis 10 ans,
l'autre a 82 ans ;

— *Rashid-ud-Din*, également cité par Gellhorn, le cas d'une femme de 60 ans chez qui la succion détermine l'apparition d'une sécrétion lactée ;

— Enfin, *Creasy*, en 1912, apporte l'observation d'un homme de 24 ans, russe et célibataire, chez qui des manipulations du mamelon auraient déterminé l'apparition d'une sécrétion.

Des ces observations, il est intéressant de rapprocher une observation de *Noël*, de sécrétion colostrale,

puis lactée, durant 9 mois, produite par massage et succion prolongée chez une femelle vierge de cerco-pithèques.

○) - LACTATION DE LA GROSSESSE (6 obs.)

Normalement, la montée laiteuse ne se produit qu'après l'accouchement. Cependant, nous avons trouvé six observations de lactation pendant la gestation. Ce sont celles de :

— *Guéneau de Mussy*, 1856, et *Devillers*, 1872, qui rapportent les deux mêmes cas :

— Une femme de 26 ans dont la sécrétion lactée normale après un accouchement persiste pendant une seconde grossesse ;

— Une femme a du lait dès le cinquième mois de sa grossesse ;

— *Griffith* (1892), une femme de 28 ans a du lait du début à la fin de sa grossesse ; après l'accouchement, elle nourrit son enfant ;

— *Mezbourian* (1913), une femme de 20 ans, enceinte de 7 mois, a des contractions utérines ; la montée laiteuse se produit ; cependant, le fœtus n'est expulsé, mort, que deux mois après ;

— *Fitzwilliams* (1924) rapporte que dans « les éphémérides des curieux de la nature » est mentionné le cas d'une femme enceinte qui a depuis 5 mois du lait en abondance ;

— *Fulconis* (1933), une femme de 25 ans, secondigeste, présente un écoulement de lait au septième mois de sa grossesse ; le même phénomène s'est produit à la première grossesse.

P) - LACTATION ANORMALE
PAR LA DUREE OU L'ABONDANCE (10 obs.)

Les observations de lactation anormalement prolongée sont assez nombreuses et nous en connaissons neuf :

Nous ne connaissons qu'une seule observation de sécrétion lactée anormalement abondante, c'est celle de :

— *de Mussey*, cité par *Fitzwilliams*, une femme de 20 ans sécrète 7 litres de lait par jour.

Les observations de sécrétion anormalement prolongée sont les suivantes :

— *Horace Green* (1844) signale une sécrétion lactée ininterrompue depuis 30 ans chez une femme de 47 ans, veuve depuis 9 ans. Elle nourrit deux de ses petits-enfants ;

— *de Sinety* (1877), une femme de 35 ans a nourri deux de ses enfants, 34 mois et 30 mois ; le troisième a 18 mois et est toujours nourri au sein ;

— *Gomez Pamo* (1883), une femme mariée à 16 ans, nourrit sans arrêt 14 enfants, la sécrétion lactée diminue un peu pendant les grossesses. 7 ans après la naissance du dernier enfant, les règles n'ont pas réapparu.

— *Gellhorn*, en 1908, dit avoir vu au Japon et au Siam deux garçons de 6 et 7 ans téter leurs mères.

— *Kamneff*, cité par *Gellhorn*, signale un cas de lactation ayant duré 22 ans ;

— *Arnheim*, cité par *Gellhorn*, un cas de lactation durant depuis 4 ans chez une femme de 26 ans.

— *Montlaur* (1910), a vu une femme de 39 ans, mère de 4 enfants, allaiter d'une façon presque ininterrompue depuis 15 ans.

— *Fitzwilliams*, en 1924, cite le cas classique de *Judith Waterford* qui eut du lait sans arrêt pendant 47 ans. Agée de 81 ans, en 1831, son sein gauche sécrète encore du lait.

☉ - GALACTORRHEE ISOLEE (15 obs.)

Dans ce dernier chapitre, nous réunissons les cas où la galactorrhée est apparue comme un phénomène absolument isolé, sans aucun contexte clinique. Cette absence de manifestations associées est due probablement dans plusieurs cas à l'insuffisance de l'observation dans la forme sous laquelle nous l'avons retrouvée.

Cependant, dans ce chapitre, il faut distinguer les cas suivants :

— la galactorrhée installée après un accouchement (6 obs.).

— galactorrhée chez des femmes ayant eu des enfants (4 obs.) ;

— galactorrhée chez des femmes n'ayant jamais été enceintes (4 obs.) ;

— galactorrhée sans aucun renseignement (1 obs.).

Les cas de galactorrhée installée après un accouchement sont ceux de :

— *Petrequin* (1856) : galactorrhée abondante après un second accouchement chez une femme de 36 ans n'ayant pas allaité son enfant. La galactorrhée disparaît avec le retour des règles.

— *De Sinety* (1877) : Galactorrhée chez une femme dont l'accouchement remonte à 3 ans.

— *Gibbons* (1887) : Galactorrhée gauche qui persiste 7 mois après l'arrêt de l'allaitement chez une femme de 23 ans. La galactorrhée disparaît avec le retour des règles.

— *Robert Barnes*, cité par *Gibbons* (1887) : femme bien réglée qui sécréta du lait 5 ans après l'accouchement.

— *Hamant* (1920) : Galactorrhée durant depuis un accouchement 2 ans auparavant chez une femme de 23 ans ayant allaité son enfant. La galactorrhée guérit par curetage, qui ne ramène aucun débris placentaire.

— *Froelich* (1920) : Galactorrhée très abondante, non influencée par des curetages, durant depuis un accouchement 1 an auparavant, chez une femme de 32 ans.

Les cas de galactorrhée chez des femmes ayant eu des enfants sont ceux de :

— *Elliotson* (1899) : Galactorrhée chez une femme n'ayant pas eu d'enfant depuis 6 ans.

— *Gellhorn* (1908) : Galactorrhée chez une femme de 28 ans ayant eu 1 an auparavant un enfant qu'elle n'a pas nourri. Règles régulières.

— *Oliver* (1912) : Galactorrhée chez une femme ayant eu un enfant.

— *Foss et Philipps* (1938) : Galactorrhée vérifiée à l'examen, durant depuis 3 mois chez une mère de trois enfants, âgée de 38 ans, réglée régulièrement.

Essai de traitement par le progynon. Effet temporaire.

Les cas de galactorrhée chez des femmes n'ayant jamais été enceintes sont ceux de :

— *John Dix* (1856) : Prostituée de 20 ans ayant du lait en abondance.

— *Oliver* (1912) : Galactorrhée apparue 2 ou 3 mois après le mariage, persiste des années malgré la stérilité.

— *M^{me} Chinni* (1918) : Galactorrhée chez une femme vierge, de 25 ans.

— *Ragalski* rapporté par Lépina y en 1932 : Galactorrhée chez une femme vierge de 40 ans.

Enfin, le dernier cas de galactorrhée sans aucun renseignement complémentaire est celui de :

Birkelt (1850) : femme traînée en justice parce qu'elle a du lait et est accusée d'avoir tué son enfant.

CONCLUSIONS

De cette revue des observations de galactorrhée, il est possible de tirer quelques conclusions statistiques :

Sur 162 observations, il s'agit :

137 fois de femmes ;

22 fois d'hommes.

3 fois le sexe n'est pas précisé.

Les observations de galactorrhée chez la femme permettent d'établir la fréquence relative des troubles du fonctionnement ovarien traduit par les règles, et la fréquence relative de la grossesse.

Si l'on excepte les observations de sécrétion lactée pendant la grossesse, au cours du chorio épithéliome et l'observation douteuse de cancer du sein, il reste 128 observations qui se décomposent ainsi :

— 26 *observations* de galactorrhée avec lésions génitales :

3 règles normales

6 aménorrhées

9 dysménorrhées

1 puberté précoce

7 sans règles signalées.

Sur ces 26 malades :

11 sont nullipares

4 ont été nourrices

1 n'a pas été nourrice

1 a eu des enfants sans que nous sachions si elle a été nourrice

9 observations ne donnent aucun renseignement.

— 16 *observations* de galactorrhée après traumatisme opératoire :

- 4 règles normales
- 8 aménorrhées mais ablation des ovaires
- 1 dysménorrhée
- 3 sans règles signalées.

Sur ces 16 malades :

- 5 sont nullipares
- 2 ont été nourrices
- 3 ont eu des enfants sans que nous sachions si elles ont été nourrices
- 6 observations ne donnent aucun renseignement.

— 16 *observations* d'acromégalie :

- 0 règles normales
- 8 aménorrhées
- 2 dysménorrhées
- 6 sans règles signalées.

Sur ces 16 malades :

- 4 sont nullipares
- 5 ont été nourrices
- 1 n'a pas été nourrice
- 3 ont eu des enfants sans que nous sachions si elles ont été nourrices
- 3 observations ne donnent aucun renseignement.

— 9 *observations* de lésions nerveuses :

- 3 règles normales
- 2 aménorrhées mais malades de 48 et 72 ans
- 2 dysménorrhées
- 2 sans règles signalées.

Sur ces 9 malades :

- 3 sont nullipares
- 2 ont été nourrices
- 1 n'a pas été nourrice
- 2 ont eu des enfants sans que nous sachions si elles ont été nourrices
- 1 observation ne donne aucun renseignement.

— 1 *observation* de brûlure thoracique : dysménorrhée chez une femme ayant été nourrice.

— 3 *observations* de Maladie d'Hodgkin : 3 aménorrhées.

Sur ces trois malades :

- 1 est nullipare
- 1 a eu 1 enfant sans que nous sachions si elle l'a nourri
- 1 n'a pas été nourrice.

— 1 *observation* d'Asthme : Aménorrhée chez une nullipare.

— 13 *observations* chez des malades psychiques :

- 2 règles normales
- 1 aménorrhée
- 3 dysménorrhées
- 7 sans règles signalées.

Sur ces 13 malades :

- 4 sont nullipares
- 2 n'ont pas été nourrices mais ont eu des enfants.
- 2 ont eu des enfants sans que nous sachions si elles ont été nourrices
- 5 observations ne donnent aucun renseignement.

— 18 *observations* de galactorrhée de cause mécanique :

- 0 avec règles normales
- 7 aménorrhées mais 5 malades ont 59, 60, 67, 68 et 82 ans
- 7 sans règles signalées
- 4 observations chez des fillettes avant la puberté.

Sur ces 18 malades :

- 11 sont nullipares
- 5 ont été nourrices
- 2 observations ne donnent aucun renseignement.

— 10 *observations* de lactation très prolongée :

- 1 règles normales
- 1 aménorrhée
- 8 sans règles signalées

Les 10 malades ont été nourrices.

— 15 *observations* de galactorrhée sans cause :

3 règles normales

2 aménorrhées.

10 sans règles signalées.

Sur ces 15 malades :

4 sont nullipares

2 ont été nourrices

2 n'ont pas été nourrices

7 ont eu des enfants sans que nous sachions
si elles ont été nourrices

10 observations ne donnent aucun renseignement.

Au total, sur ces 128 malades :

16 n'ont aucun trouble des règles

39 sont aménorrhéiques, mais 8 ont subi une
ablation des ovaires, 7 sont âgées de plus
de 48 ans

18 sont dysménorrhéiques

1 a une puberté précoce

4 ne sont pas pubères

50 n'ont pas de règles signalées.

Sur ces mêmes 128 malades :

44 sont nullipares

58 ont eu un ou plusieurs enfants :

32 ont été nourrices

8 n'ont pas été nourrices

18 observations ne mentionnent pas l'al-
laitement

26 observations ne donnent aucun renseigne-
ment.

ESSAI D'EXPLICATION PATHOGÉNIQUE

De cette étude :

— de la physiologie et du mécanisme de la lactation,

— des observations de galactorrhée classées d'après les syndromes pathologiques au cours desquels la galactorrhée est apparue,

Il semble possible, en confrontant les étiologies aux données physiologiques, de fournir une explication pathogénique à un certain nombre de galactorrhées.

A cet effet, il est utile de rappeler deux notions essentielles :

— la notion de l'antagonisme hormonal :

la folliculine et la testostérone inhibent la prolactine ;

— la notion de l'arc réflexe : le phénomène de lactation correspond à un arc réflexe à centre hypophysaire, à voie centripète nerveuse (terminaisons nerveuses du mamelon, nerfs rachidiens, axe cérébro-spinal) à voie centrifuge humorale.

Et l'on peut concevoir qu'un trouble de l'équilibre hormonal, qu'une lésion ou une excitation sur le trajet de l'arc réflexe, sont capables de déterminer l'apparition de la galactorrhée.

1) - LESIONS GENITALES ET APRES INTERVENTION CHEZ LA FEMME

Dans ce chapitre, il convient de faire une place à part à l'observation de Siegmund de tératome de l'ovaire chez une fillette de 6 ans.

— aux deux observations de chorio-épithéliome avec galactorrhée.

Dans l'observation de Siegmund, le facteur important est l'association à la sécrétion colostrale d'une croissance extrêmement rapide, de l'apparition des règles, du développement des caractères sexuels secondaires, traduisant un hyperfonctionnement intense de l'hypophyse, et la sécrétion colostrale peut probablement être interprétée de la même façon que la sécrétion de la puberté, comme le résultat d'un déséquilibre endocrinien : fonctionnement hypophysaire (prolactine) beaucoup plus rapide et plus intense que le fonctionnement ovarien (folliculine).

Au sujet de cette observation, il est bon de rappeler que, pour Riddle et Bates, la prolactine serait une hormone de croissance.

La galactorrhée au cours de la môle hydatiforme et du chorio-épithéliome s'explique facilement. En effet, le môle et le chorio-épithéliome créent un état

hormonal analogue à celui de la grossesse, avec réaction d'Asheim Zondek positive. (L'autopsie de la lapine observée par Watrin et Florentin montre un aspect de gestation de tous les organes.)

Giuseppe Motta note, à propos de son observation de chorio-épithéliome, que l'épithélium chorial sécrète une masse considérable de folliculine, mais aussi d'hormone préhypophysaire. Reeb (1937) rappelle que l'épithélium des villosités choriales a la propriété de transformer les cellules préhypophysaires chromophobes en cellules de grossesse qui produisent la prolactine (Winter, Schwarz, Freund, Kräuss).

L'observation de Motta nécessite d'ailleurs une remarque : la montée laiteuse n'a pas été un des symptômes du chorio-épithéliome, mais elle est survenue trois jours après l'hystérectomie totale, et on pourrait être tenté de lui donner pour cause l'ablation des ovaires ; cependant, la date de trois jours paraît bien précoce ; ce n'est généralement que 15 jours au plus tôt après l'intervention que la montée laiteuse survient.

— La galactorrhée *après ablation des organes génitaux* est facile à comprendre, grâce à de nombreux travaux expérimentaux qui, tous, aboutissent à la même conclusion :

— *La folliculine a une action inhibitrice très nette sur la production de prolactine, cette influence étant réversible* (Nathanson, Fevold, Jennison, 1937).

— L'injection de folliculine arrête la lactation. L'arrêt brutal d'un traitement folliculinique détermine l'apparition de la sécrétion lactée par libération de la prolactine.

— Les injections de folliculine chez des animaux normaux déterminent des modifications histologiques de l'hypophyse, soit formation de cellules éosinophiles de grossesse et augmentation du taux de prolactine dans l'hypophyse.

— L'ovariectomie entraîne une chute brusque de la folliculine (précédant la disparition de l'activité hypophysaire), il s'ensuit une diminution du taux de la prolactine préhypophysaire et celle-ci, libérée, peut, dans certains cas, déterminer la sécrétion lactée.

Cette montée laiteuse se produit généralement au cours de la troisième semaine après l'intervention, parfois plus tard. Souvent, il ne s'agit que d'une galactorrhée transitoire, durant quelques jours, et disparaissant dès qu'un nouvel équilibre hormonal s'est établi.

Mais parfois, la galactorrhée peut se prolonger très longtemps ; ainsi, dans l'observation de MM. Lenormant, Mocquot, Moricard et Mathey, la galactorrhée persistait encore deux ans et demi après l'intervention, et cela malgré un traitement extrêmement énergique par la folliculine et la testostérone.

Dans ces cas de galactorrhée très prolongée, il semble que l'on doive soupçonner une modification hypophysaire profonde sans que cette hypothèse ait pu être confirmée.

— La galactorrhée *après traumatisme opératoire* sans ablation des organes génitaux, mais ceux-ci ayant été manipulés au cours de l'intervention, doit pouvoir s'expliquer par une simple sidération de la fonction ovarienne, d'où un trouble passager de la sécrétion de folliculine.

Fontès (1923), à l'occasion d'une de ses observations, fait remarquer que beaucoup d'excitants sont susceptibles de donner une sécrétion lactée sur une glande mammaire hyperplasiée, la glande mammaire étant hyperplasiée au moment de l'ovulation.

— Beaucoup plus difficiles à expliquer sont les deux cas de galactorrhée survenue après intervention chez des malades dont les organes génitaux n'ont subi aucune manœuvre. Faut-il alors incriminer l'anesthésie ou le choc opératoire?

Chacune des observations présente une particularité :

Dans l'observation de Ferry (1922), la galactorrhée survenue après une cure d'éventration et appendicectomie, s'est accompagnée d'un développement anormal extrêmement rapide du tissu adipeux. L'examen du lait a montré un taux des graisses deux fois supérieur au taux normal ; et Ferry établit une corrélation entre cette richesse en graisse du lait et le développement adipeux. Peut-être ces deux manifestations sont-elles liées à un trouble endocrinien hypophysaire qui n'a pu être précisé, la malade s'étant dérobée aux examens ultérieurs.

Il importe cependant de noter que les règles étaient sensiblement normales, que la malade ayant subi antérieurement l'incision d'un abcès appendiculaire, l'intervention a dû être difficile et que peut-être la libération d'adhérences a constitué en quelque sorte un traumatisme ovarien.

L'observation de galactorrhée après incision d'un abcès de la grande lèvre, due à Otto Engström, a pour caractéristique l'état psychique particulier de la malade, érotique et nerveuse. Nous verrons ultérieurement que les troubles psychiques sont à eux seuls suffisants pour déterminer la galactorrhée, à plus forte raison l'incision de l'abcès a pu servir de cause déclanchante.

— Au cours des *maladies de l'appareil génital*, la galactorrhée, quoique d'une façon moins évidente, reconnaît probablement pour cause un même trouble de l'équilibre endocrinien folliculine-prolactine. Osterreichen a noté une augmentation de l'hormone préhypophysaire dans le sang, les urines et au niveau de la préhypophyse, lorsque la fonction ovarienne diminue.

Cette notion s'applique aux 15 malades présentant des troubles des règles, aménorrhée ou dysménorrhée. Malheureusement, aucune des observations ne fait mention d'un dosage de la prolactine.

L'insuffisance ovarienne paraît confirmée par la fréquence de la stérilité chez ces malades : sur 17 femmes chez qui l'existence ou non de grossesse antérieure est mentionnée, 11 sont des nullipares.

D'autre part, sur 6 femmes ayant eu des enfants, 3 ont présenté à l'examen une atrophie utéro-ovarienne manifeste.

La diminution et l'arrêt complet de la fonction ovarienne retentit sur la préhypophyse, active la sécrétion des hormones gonado-stimulines et l'excrétion de la prolactine. La galactorrhée serait due (Reeb, 1937) à un hyperfonctionnement préhypophysaire secondaire, ne se traduisant par aucun signe clinique ou radiologique de tumeur, mais par des troubles endocriniens intéressant une ou plusieurs glandes, comme en témoignent : l'abaissement fréquent du métabolisme basal et l'hyperglycémie. Quant à l'hypoménorrhée ou l'aménorrhée, elles peuvent être dues à un corps jaune persistant, à un kyste folliculaire ou lutéinique, à un cancer de l'ovaire, à une inflammation chronique des annexes ou encore à une ménopause précoce (Reeb).

Une observation nous paraît particulièrement caractéristique, c'est celle de Plate (1933), ayant trait à un folliculome lipidique de l'ovaire. Cinq mois après un curetage utérin pour hémorragie très abondante — curetage n'ayant ramené que des débris de muqueuse hyperplasique — une sécrétion colostrale s'installe. Sitôt l'ablation du folliculome, la sécrétion colostrale cesse.

Plate établit ainsi la filiation :

A la suite du développement du folliculome, modification hyperplasique de la muqueuse utérine, entraînant des règles irrégulières. La tumeur se lutéinise,

créant un état hormonal voisin de celui de la grossesse, d'où aménorrhée, développement des seins et colostrum. La tumeur enlevée, l'action hormonale est supprimée, le colostrum disparaît et les règles redeviennent normales.

Beaucoup moins schématiques sont les cas où la galactorrhée a persisté malgré l'ablation de la lésion incriminée, et le retour à un rythme menstruel normal. Dans ces cas, il faut supposer que la lésion initiale a créé des modifications hypophysaires suffisamment profondes pour être durables.

La galactorrhée au cours du fibrome ne peut s'expliquer que par des troubles endocriniens associés; cependant, au sujet de l'observation de Otto Herschan (1927), galactorrhée et myome chez une femme vierge de 46 ans, on peut se demander quel rôle a joué la ménopause dans l'apparition de la sécrétion colostrale. C'est vraisemblablement à ce facteur que se rattache également la galactorrhée observée par Casa Luigi au cours d'un cancer utérin chez une femme de 50 ans.

Une observation présente un caractère particulier: c'est celle de Cramer, citée par Gellhorn (1908) : galactorrhée bilatérale après transplantation de deux ovaires sains d'une femme à une autre femme de 21 ans, présentant une atrophie ovarienne bilatérale avec aménorrhée. Il paraît difficile, dans ce cas, de savoir quel rôle respectif ont joué l'insuffisance ovarienne et le traumatisme opératoire dans l'apparition de la galactorrhée.

Quant aux trois malades ayant présenté une sécrétion lactée sans troubles des règles, elles avaient toutes les trois des lésions génitales suffisantes pour expliquer la galactorrhée : kyste de l'ovaire pour la malade de Baumgartner (la galactorrhée a cessé dès l'ablation du kysté),

— endométrite et salpingite pour les malades de Otto Engström.

2) - LESIONS GENITALES. TUMEURS SURRENALES MALADIE DE BASEDOW CHEZ L'HOMME

— La testostérone a une action inhibitrice sur la lactation (Robson, 1937) et sur la prolactine (Kurzrock et Paul O'Connell, 1938).

— La prolactine a une action antigonade et diminue l'excrétion de la testostérone.

— Les injections de prolactine chez le pigeon adulte diminuent de 90 % le poids des testicules (Riddle, Bates).

C'est de ces constatations expérimentales que découle l'explication pathogénique de la galactorrhée accompagnant les *lésions génitales* de l'homme.

— Reeb (1937) distingue chez l'homme :

la galactorrhée due à un hyperfonctionnement primaire de l'hypophyse antérieure (acromégalie),

la galactorrhée due à un hyperfonctionnement secondaire de l'hypophyse antérieure : le type en est la galactorrhée du chorio-épithéliome du testicule, dont les cellules ont les mêmes propriétés que l'épi-

thelium des villosités choriales et transforment les cellules chromophobes en cellules de grossesse qui sécrètent la prolactine (Winter, Schwarz, Freund, Kraus).

— Une remarquable observation nous permet d'expliquer les modifications mammaires observées au cours des lésions génitales de l'homme : c'est celle de Bergeret, Caroli, Millot et Simonnet (1937) de cancer métastatique du testicule (tumeur de type séminal) avec gynécomastie. Quoique le malade n'ait jamais présenté de galactorrhée au cours de l'évolution de la maladie, l'observation n'en demeure pas moins capitale pour nous, étant donnés les résultats de l'étude hormonale et les modifications histologiques de l'hypophyse trouvées à l'autopsie.

Les auteurs insistent sur certains symptômes dits de grossesse :

— au point de vue biologique — dissociation entre l'hormone gonadotrope et l'hormone œstrogène,

— prolanémie croissant progressivement et atteignant des chiffres dépassant de beaucoup ceux observés au cours de la grossesse (50.000 U. Souris) ;

— folliculinémie suivant une évolution inverse et n'ayant jamais dépassé 150 U. R.

Il y a donc eu, contrairement aux faits observés dans la grossesse, non seulement inégalité, mais dissociation progressive des courbes prolanémique et folliculinémique.

La partie la plus intéressante de cette observation est l'examen histologique de l'hypophyse :

- aspect pseudo-adénomateux avec hypertrophie cellulaire amenant un tassement de la glande,
- existence de quelques cellules basophiles,
- mais surtout présence, dans la plupart des cellules, de fines *granulations acidophiles*, l'ensemble constituant *l'aspect typique de l'hypophyse de grossesse*.

Si le malade n'a pas eu de galactorrhée, mais seulement une gynécomastie, ce n'est là qu'un phénomène accessoire. Etant donnés les résultats de l'étude biologique et de l'examen histologique de l'hypophyse, joints à la notion expérimentalement prouvée de l'antagonisme testostérone-prolactine, il semble possible d'affirmer que les lésions testiculaires entraînent une diminution de la testostérone, déterminent des modifications préhypophysaires avec production anormale de prolactine. Cette production anormale permettant parfois l'apparition de la sécrétion lactée.

— Ainsi s'explique la sécrétion colostrale abservée par Cooke (1915) chez un homme de 26 ans atteint de chorio-épithéliome du testicule.

Quant aux deux observations de Gaillet de tumeurs de l'épididyme avec sécrétion colostrale, il faut probablement les interpréter

— soit comme des cancers du testicule englobant l'épididyme,

— soit comme des lésions épидидymaires accompagnées d'insuffisance testiculaire.

La même explication est applicable aux trois cas de galactorrhée avec hypoplasie génitale et aux trois cas de galactorrhée chez des hermaphrodites. Mais ici nous sommes réduits aux hypothèses, car il ne nous a pas été possible d'obtenir des observations complètes.

Quant à la galactorrhée observée par Polycarpus Schacher chez un garçon de 9 ans, il est bien possible qu'elle témoigne seulement d'une puberté précocée.

— La galactorrhée au cours des *tumeurs surrénales* soulève un problème plus complexe. La surrénale joue un rôle certain dans la lactation : la surrénalectomie complète interrompt la lactation. La cortico-surrénale est nécessaire à la production du lait.

L'addition, soit d'hormone cortico-surrénale, soit d'hormone surrénotrope préhypophysaire à la prolactine parfaitement purifiée, est nécessaire à la lactation chez les animaux hypophysectomisés.

Les tumeurs surrénales entraînant des troubles endocriniens chez l'homme adulte sont rares — mais toujours les troubles endocriniens traduisent une insuffisance génitale. Or, cette constatation est surprenante. En effet, les résultats de l'hyperfonctionnement cortical sont bien connus : il masculinise la femelle impubère ou adulte, il fait apparaître ou intensifie les caractères masculins chez le jeune mâle. Chez l'adulte mâle, seul, l'hyperfonctionnement

cortico-surrénal donne un résultat inverse : l'homme se féminise.

Par quel mécanisme ? Nous ne le savons pas avec certitude : une hormone indispensable à la vie a été isolée de la cortico-surrénale par Hartman, d'une part, par Swingle et Pfiffner, d'autre part. Mais des quantités en excès de cette hormone, administrées à des animaux, n'ont pas déterminé une précocité sexuelle convaincante. Certains auteurs — Corey et Britton interprètent comme une stimulation à la maturité sexuelle, des modifications observées dans les ovaires et les testicules d'animaux ayant subi un pareil traitement. Connor a été incapable de confirmer ces résultats.

Astwell a découvert que les ovaires de têtards hypophysectomisés étaient devenus plus volumineux chez des animaux traités par un extrait contenant de la cortine que chez les témoins.

Hartman, Greene, Bowen et Thorn ont montré que l'intervalle entre deux périodes menstruelles peut être raccourci chez des femelles normales par l'injection d'extrait cortical. Il ne s'ensuit pas nécessairement que l'excès supposé de cortine dans une tumeur surrénale soit responsable de l'aménorrhée ou du virilisme quoi qu'il ait été prouvé que le *cortex surrénal contient une substance qui inhibe l'activité des gonades des animaux adultes* (Lisser, 1936).

Cette notion permettrait de comprendre pourquoi la tumeur surrénale est masculinisante chez la femme, féminisante chez l'homme, pourquoi nous

n'avons trouvé nulle part signalée l'existence de galactorrhée au cours des tumeurs surrénales de la femme ; elle paraît appuyée par la fréquence de l'insuffisance testiculaire dans les observations que nous rapportons. C'est à cette insuffisance testiculaire qu'est due, selon toute vraisemblance, la galactorrhée de ces malades. C'est pourquoi nous avons joint dans un même chapitre l'explication pathogénique de la galactorrhée au cours des lésions testiculaires et au cours des tumeurs surrénales chez l'homme.

Une dernière donnée expérimentale d'un grand intérêt mérite d'être rappelée : la découverte par Brownell, Lockwood et Hartman d'une hormone cortico-surrénale ou cortilactine différente de la cortine, capable de produire la lactation. On serait tenté de se demander si un excès de production de la cortilactine dans une tumeur surrénale pourrait être l'explication de la galactorrhée, mais

— l'existence de cette hormone de lactation est loin d'être admise par tous les auteurs ;

— même si une telle supposition était vraie, pourquoi n'observerait-on pas de galactorrhée chez les femmes adultes atteintes de tumeur surrénale ou de virilisme, probablement causé par un hyperfonctionnement cortico-surrénal ?

C'est pourquoi il nous semble plus vraisemblable d'attribuer à l'insuffisance testiculaire l'apparition de la galactorrhée.

Des deux observations rapportées, une seule men-

tionne l'insuffisance testiculaire, c'est l'observation de Parkes-Weber, signalant à l'autopsie une déficience du tissu testiculaire intersticiel ; l'autre observation, celle de Lisser, ne décrit pas d'autres signes de féminisation que la gynécomastie et la galactorrhée. Cependant, il semble logique de l'interpréter de la même façon, d'autant plus que deux observations viennent à l'appui de cette théorie :

— celle de Holl : féminisation progressive et atrophie sexuelle chez un homme atteint de tumeur surrénale, observation remarquable par l'évolution ; en effet, le malade non seulement a survécu à l'intervention, cas unique dans la littérature, mais a vu réapparaître progressivement ses caractères masculins ;

— celle de Bittorf, gynécomastie, atrophie testiculaire et impuissance chez un homme ayant une tumeur surrénale et chez qui, à l'autopsie, on a trouvé des testicules contenant à peine quelques cellules intersticielles mais un tissu spermatogénétique en bon état.

Dans ce même chapitre, nous avons également fait entrer l'explication pathogénique de la galactorrhée du malade atteint de *maladie de Basedow*, rapportée par le professeur Mondor.

L'influence du corps thyroïde sur la lactation n'est pas nettement définie.

Il semble bien que l'absence d'hormone thyroïdienne diminue le pouvoir lactogénique de la prolactine chez l'animal hypophysectomisé (Folley, 1938).

— Graham (1934) accroît la production lactée par

administration de thyroxine chez des animaux normaux.

— Reece et Turner constatent que les injections de thyroxine diminuent le taux de la prolactine hypophysaire, donc favorisent la libération de prolactine.

— Mac Queen, Williams et Folley notent une diminution de la production du lait, jugée par la croissance des petits, après thyroïdectomie.

De toute cette expérimentation, il découle que la thyroxine et l'hormone thyroïdienne ont une action favorisante sur la sécrétion lactée. On ne peut cependant pas en conclure, pour l'observation qui nous intéresse, que l'hyperthyroïdie très marquée du malade (M. B. à + 102) est responsable de la sécrétion colostrale. D'autant plus que nous ne connaissons pas de cas de galactorrhée au cours de la maladie de Basedow chez la femme. Il nous paraît plus logique de rattacher la galactorrhée à l'impuissance du malade et de la classer parmi les galactorrhées d'origine testiculaire, en n'excluant pas, cependant, la possibilité de facteur adjuvant apporté par l'hyperthyroïdie.

3) - ACROMEGALIE ET TUMEURS CÉRÉBRALES

L'hypophyse étant le centre de l'arc réflexe du phénomène de la lactation, la préhypophyse étant le lieu de formation de la prolactine, il n'est pas surprenant que toute modification de l'hypophyse dans le sens de l'hyperfonctionnement puisse avoir pour

effet une production exagérée de prolactine rompant l'équilibre endocrinien et se traduisant par la galactorrhée. Il est intéressant de remarquer que, chez la femme, l'acromégalie détermine des modifications morphologiques à type de virilisme et que, sur les 16 observations de galactorrhée chez des femmes acromégales, que nous rapportons ici, nous ne trouvons pas une seule fois mentionnées des règles normales. Chez 6 malades, les règles ne sont pas signalées, mais sur les 10 dont les observations sont plus complètes, 8 sont aménorrhéiques et 2 ont de gros troubles des règles.

Chez la malade de Carnot et Bouttier, enfin, l'examen des urines par injection au rat et à la souris a permis de conclure à l'absence d'hormone antéhypophysaire de maturation sexuelle.

Quant aux observations de galactorrhée chez des hommes acromégales, elles nous sont malheureusement toutes parvenues trop incomplètes, ou sont trop anciennes pour que nous sachions si les malades présentaient une insuffisance génitale.

— Il est bon d'insister sur le rapport entre la préhypophyse et la sécrétion lactée :

L'hypophysectomie pendant la lactation entraîne, d'une façon constante, l'arrêt de la lactation.

La prolactine provoque la sécrétion lactée dans la glande mammaire préalablement développée, soit spontanément, soit sous l'influence d'hormones sexuelles femelles. Cette action s'observe après castration, thyroïdectomie, section du sympathique. Par

contre, chez l'animal hypophysectomisé, cette action ne s'exerce que si la prolactine n'est pas absolument pure, l'hormone cortico-surrénale ou l'hormone adrénoprotrope préhypophysaire étant indispensables à la lactation.

Il nous faut encore rappeler les modifications considérables de l'hypophyse pendant la gestation et la lactation.

Pendant la grossesse, la préhypophyse prend un aspect chromophile très marqué dû à un envahissement des cordons hypophysaires par de nombreuses et larges cellules éosinophiles dites « cellules de grossesse ». Dès la parturition, les cellules éosinophiles se transforment en cellules chromophobes (Selye, Collip et Thomson, Selye et Mac Keown), caractéristiques de l'hypophyse en période de lactation. L'aspect chromophobe ne persiste que si l'allaitement maternel se poursuit normalement ; dans le cas contraire, les cellules chromophobes disparaissent rapidement (Collin et Florentin). Riddle et Bates, Collin et Florentin concluent que la prolactine est emmagasinée dans les cellules éosinophiles pendant la gestation. Dès le post-partum, la prolactine contenue dans les cellules chromophiles se libère et les cellules chromophiles se transforment en chromophobes.

— Or, nous savons que l'acromégalie constitue le syndrome clinique d'hyperpituitarisme correspondant à l'adénome hypophysaire acidophile, d'aspect très voisin de celui de l'hypophyse de grossesse. Si

nous comparons les résultats de l'examen histologique de l'hypophyse de grossesse à celui de l'hypophyse de la malade de Cushing, nous apprenons que l'hypophyse de la malade de Cushing présentait, à côté d'éléments acidophiles, de nombreux éléments chromophobes, et il est logique de penser que ces éléments chromophobes sont dus à la transformation d'éléments chromophiles, la prolactine ayant été libérée, et ceci nous permet de comprendre facilement la galactorrhée de l'acromégalie.

Le parallélisme entre grossesse et acromégalie se traduit en clinique par la fréquence de l'aspect acromégaloïde de la grossesse.

Cette pathogénie de la galactorrhée s'applique aussi bien à l'hyperpituitarisme de l'adénome acidophile qu'à celui du sarcome hypophysaire de Ostreich et Slawyk et de l'angiosarcome de Haenel.

Nous avons rapproché dans ce même chapitre les autres tumeurs cérébrales des tumeurs hypophysaires, car des tumeurs voisines peuvent avoir un retentissement sur l'hypophyse. Cushing insiste sur la fréquence des symptômes de voisinage associés souvent au syndrome acromégalique pour créer un complexe diencéphalo-hypophysaire.

Mais peut-être les tumeurs cérébrales non hypophysaires seraient-elles mieux à leur place parmi les lésions de la voie centripète cérébro-spinale de l'arc réflexe de lactation ?

4) - GALACTORRHEE D'ORIGINE MECANIQUE
(SUCCION DU MAMELON) ET AU COURS
DES AFFECTIONS DU NEVRAXE ET DES NERFS RACHIDIENS

Le rôle du système nerveux central dans le mécanisme de la lactation a connu suivant les années une faveur très variable.

La théorie nerveuse du réflexe génito-mammaire a été la première théorie en honneur pendant la seconde moitié du XIX^e siècle ; mais toutes les expériences faites pour la confirmer ont amené les expérimentateurs à refuser tout rôle au système nerveux central dans le phénomène de la lactation.

Et ce n'est qu'en 1934 que Selye, Collip et Thomson établissent leur théorie de l'arc réflexe.

Cependant, l'importance du facteur nerveux dans la sécrétion lactée est prouvée par ce simple fait :

La succion des mamelons par les petits favorise grandement la lactation ; elle est indispensable au maintien de la sécrétion permanente, sa cessation entraîne une rapide disparition de la lactation.

Différentes expériences chez la rate et la souris

— section des mamelons avec extraction du lait par une pompe, entraînant l'arrêt de lactation,

— section de tous les galactophores, mais persistance du stimulus de succion sur les mamelons permettant l'écoulement du lait,

— section de certains mamelons et stimulus de succion sur les mamelons intacts permettent à *toutes* les mamelles de sécréter,

permettent de conclure avec certitude :

— que le stimulus de succion n'a pas une action locale, mais générale,

— que l'excitation du mamelon est indispensable à la lactation, et que c'est au niveau des terminaisons nerveuses du mamelon que se trouve le point de départ de l'arc réflexe de lactation.

Mais pour expliquer les cas de galactorrhée par simple *excitation du mamelon*, il fallait étudier l'effet de la succion chez les animaux non gravides.

Selye, Collip et Thomson, Selye et Mac Keown, en 1934, constatent que chez la rate et la souris non gravides, le stimulus de succion des mamelons entraîne un état de pseudo-grossesse avec développement complet de la glande mammaire et même sécrétion lactée si l'excitation est poursuivie suffisamment longtemps.

Desclin obtient des modifications histologiques de l'hypophyse par succion prolongée du mamelon chez des rates castrées. Enfin, Reece et Turner constatent que la succion du mamelon entraîne une baisse notable du taux de la prolactine dans l'hypophyse du rat, ce qui signifie libération de prolactine.

Ces expériences permettent de concevoir la possibilité de galactorrhée par excitation mécanique du mamelon.

Cependant, il faut faire quelques réserves :

— Toutes les observations rapportées sont anciennes et datent d'une époque où l'endocrinologie était ignorée ou mal connue. L'observation la plus

récente remonte à 1912 et intéresse un homme qui raconte avoir présenté une sécrétion mammaire, mais celle-ci est arrêtée depuis 8 semaines au moment du premier examen médical.

— Sur 11 femmes dont les règles sont signalées, aucune n'a des règles normales.

4 fillettes ne sont pas encore réglées et l'apparition de la galactorrhée peut coïncider avec la puberté,

5 femmes ont largement dépassé l'âge de la ménopause,

2 femmes sont aménorrhéiques.

Enfin, aucune observation n'est assez complète pour qu'on puisse affirmer l'absence de toute autre cause, acromégalie surtout, permettant d'expliquer la galactorrhée. Il n'en demeure pas moins réel que, expérimentalement, la production d'une sécrétion lactée par simple manœuvre sur le mamelon est possible.

C'est à Ingelbrecht, en 1935, que revient l'honneur d'avoir établi le trajet suivi jusqu'à la préhypophyse par les fibres nerveuses dont les terminaisons se trouvent au niveau du mamelon :

Les sympathicectomies totales ou partielles sont sans action sur la lactation ;

La section de la moelle entre la dernière vertèbre dorsale et la première lombaire chez la rate donne une anesthésie des mamelons inférieurs. Si, pendant la période de lactation, on recouvre par un leucoplast les mamelons sensibles et si les jeunes têtent

les mamelons insensibles, la sécrétion se tarit et les jeunes meurent.

La succion d'un seul mamelon sensible suffit à conserver la sécrétion et à assurer l'élevage des jeunes.

Cette expérience montre que le trajet de la voie centripète nerveuse de l'arc réflexe de lactation passe par l'axe cérébro-spinal.

Il devient dès lors facile de concevoir qu'une lésion quelconque sur le trajet de la voie nerveuse :

- irritation et compression des nerfs rachidiens (zona, côte cervicale),

- interruption de la moëlle (syringomyélie),

- sclérose médullaire (sclérose en plaque, tabès),

puisse entraîner des modifications dans la production de la prolactine.

Malheureusement, aucune vérification anatomique de l'hypophyse ne nous permet d'appuyer cette théorie, et rien ne vient expliquer pourquoi ces diverses lésions sur le trajet de l'arc nerveux produisent un hyperfonctionnement plutôt qu'un hypofonctionnement de l'hypophyse.

Deux remarques sont à faire :

- Toutes les observations de galactorrhée au cours des affections du névraxe intéressent des femmes ;

- L'insuffisance ovarienne ne paraît pas obligatoirement associée à la galactorrhée de ces malades :

- 2 n'ont pas de règles signalées,

- 3 ont des règles normales,

- 2 sont dysménorrhéiques,

- 2 sont ménopausées depuis plusieurs années.

— Il est à noter que l'une des tabétiques et les 3 syringomyéliques ont présenté des troubles sensitifs dans la région mammaire :

— hypoesthésie, fausse localisation des perceptions pour la tabétique ;

— zones d'hyperesthésie par plaques entre DII et DvII,

— thermoanalgésie intéressant le thorax,

— hypoesthésie au froid et à la piquûre,
pour les 3 syringomyéliques.

André Thomas insiste sur l'accroissement considérable du volume de la glande mammaire, et de la quantité de lait sécrété, après manipulations des mamelons ; il attribue au résultat de cette manœuvre une valeur démontrant l'influence du système nerveux.

A propos de son observation de syringomyélie datant de 1921, il établit un rapprochement entre les troubles des glandes sudoripares, si fréquents dans la syringomyélie, et la sécrétion mammaire.

— Trois observations méritent une étude un peu particulière :

— *l'observation de Vogt* (1909) de galactorrhée consécutive à une brûlure thoracique. Nous l'avons fait entrer dans ce chapitre car il nous semble vraisemblable d'attribuer la galactorrhée à une irritation des terminaisons nerveuses par cette brûlure thoracique étendue et profonde, ayant atteint le mamelon ;

— *l'observation de Riese* (1928) de galactorrhée après encéphalite. L'auteur considère que l'activité mammaire résulte d'un trouble « du noyau végétatif de la région cérébrale atteinte ». Il rappelle, d'autre part, que les modifications de la sécrétion cutanée sont parmi les troubles caractéristiques des séquelles post-encéphalitiques et, considérant les glandes mammaires comme des glandes cutanées modifiées, il estime l'apparition d'un tel phénomène comme théoriquement possible. Cependant, il lui paraît plus vraisemblable d'incriminer, à l'origine de cette galactorrhée des lésions de la région hypothalamique.

Mais deux facteurs, dans cette observation, ont encore pu jouer un rôle dans l'apparition de la sécrétion :

- la dysménorrhée,
- le psychisme particulier de la malade, avec hyperexcitabilité sexuelle.

De tout ceci, il résulte que le classement de cette observation est très difficile, et que c'est un peu arbitrairement que nous l'avons rangée dans ce chapitre. La galactorrhée pouvait relever de nombreuses causes plus ou moins intriquées et peut-être constitue-t-elle une des manifestations d'un état pathologique très complexe.

— *L'observation de Roussy et Huguenin* (1937). La malade a présenté des signes nerveux extrêmement mobiles et divers traduisant les localisations les plus variées de la myélo-encéphalite, et rien ne nous inter-

dit de penser qu'à un moment de l'évolution, l'hypophyse, ou la région hypophysaire avec retentissement sur la glande, ou encore les fibres nerveuses du trajet cérébro-spinal de l'arc réflexe se sont trouvés atteints, déterminant l'apparition de la galactorrhée qui a duré 15 mois.

Mais, en outre, la maladie a présenté des troubles de la fonction ovarienne : règles de plus en plus abondantes depuis 3 ans, et une hystérectomie sub-totale, faite 3 ans après la guérison de la myélite, a montré l'existence d'un gros utérus fibromateux avec ovaires sclérokystiques, hyperplasie adénomateuse de la muqueuse et présence d'un volumineux corps jaune récent dans un ovaire.

On peut dès lors se demander quel rôle respectif ont joué les troubles ovariens et les troubles nerveux dans l'apparition de la galactorrhée. Question d'autant plus difficile à trancher qu'il y a eu corrélation manifeste entre les poussées évolutives neurologiques et le flux menstruel anormal (la galactorrhée elle-même est apparue à la fin d'une période menstruelle) et les auteurs discutent *« le rôle des perturbations endocriniennes dans le déterminisme de certaines lésions, qui pourraient agir en exaltant la virulence d'agents pathogènes ou tout simplement en modifiant la réceptivité des tissus, ou encore leur vascularisation. »*

5) - SYPHILIS RECENTE

Nous ne connaissons qu'une seule observation de galactorrhée au cours de la syphilis secondaire et elle a pour particularité d'intéresser un homme. Elle nous paraît assez difficile à expliquer. L'auteur, après avoir éliminé les diverses causes possibles :

— ulcère vénérien à streptobacille.

— gonococcie aiguë qui, malgré l'atteinte prostatique, ne lui paraît pas avoir eu un retentissement sur la fonction testiculaire,

pose le diagnostic de mastite syphilitique différant des autres cas bien connus de mastite syphilitique par la présence du colostrum. Mais c'est précisément cette sécrétion colostrale qui nous intéresse.

L'examen du malade donne à l'auteur l'impression qu'il s'agit « *beaucoup plus d'une hyperplasie fonctionnelle que d'une altération syphilitique, hyperplasie qui semble due à une dérivation fonctionnelle d'origine endocrinienne. Cette arhythmie fonctionnelle étant conditionnée par une lésion d'origine toxique ou inflammatoire ou syphilitique, d'une ou plusieurs glandes à sécrétion interne* ».

Or, il est évident que le tréponème peut agir sur tous les tissus, glandulaires aussi bien que nerveux.

Plusieurs hypothèses sont alors possibles :

— Altération syphilitique du parenchyme glandulaire de l'hypophyse ou des testicules,

— Plaque de méningite syphilitique secondaire ayant intéressé le trajet de l'arc nerveux,

— Atteinte des testicules par le gonocoque.

Il nous semble cependant que l'origine syphilitique de la lésion est probable, étant donnés les résultats très rapides du traitement spécifique, mais nous ne sommes pas en mesure de tirer de conclusion quant au mécanisme de la sécrétion colostrale.

6) - MALADIE D'HODGKIN

Le chapitre galactorrhée-maladie d'Hodgkin constitue un des chapitres les plus intéressants de cette étude, les 3 observations apportées étant toutes trois inédites.

Malheureusement, nous ne possédons aucun élément certain nous permettant de relier directement la galactorrhée à la maladie de Hodgkin.

En effet, 2 malades ont été autopsiées et, au cours seulement d'une de ces autopsies, celle de la malade du docteur Etienne May, le système nerveux et les glandes endocrines ont été prélevés. Or, nous l'avons vu, l'examen histologique des organes prélevés ne permet de tirer aucune conclusion certaine quant à l'origine de la galactorrhée, le système nerveux et l'hypophyse, les ovaires et les glandes endocrines (thyroïde, surrénales) étant apparus indemnes de toute infiltration lymphogranulomateuse. Cependant, la relation de cause à effet entre le tableau clinique endocrinien et la lymphogranulomatose est établie par les effets remarquables du traitement. La radiothérapie a entraîné, outre une amélioration manifeste, des symptômes hodgkiniens proprement dits,

la disparition de la galactorrhée, la repousse des poils et un peu plus tardivement le retour des règles.

Quant aux renseignements obtenus par l'étude des troubles endocriniens associés à la maladie d'Hodgkin, si quelques-uns sont très intéressants à noter, ils ne nous permettent en aucun cas d'établir une filiation certaine entre la maladie d'Hodgkin et la galactorrhée. En effet, nous n'avons retrouvé dans la littérature aucune observation de galactorrhée hodgkinienne et, dans l'ensemble, le bilan endocrinien de la maladie d'Hodgkin n'est pas encore très fourni.

Arthur Gemmel (*Brit. Med. Journ.*, 1923) a longuement étudié la sécrétion ovarienne dans le cadre de la maladie d'Hodgkin. Il attribue la résistance relative de la femme par rapport à l'homme à l'hormone ovarienne. De l'étude des statistiques portant sur la fréquence de l'aménorrhée dans la période préévolutive de l'Hodgkin et la fréquence avec laquelle les malades font remonter le début de leur affection à une grossesse, il tire la conclusion suivante :

« *Ne contractent la maladie d'Hodgkin que les femmes ayant des troubles de la sécrétion ovarienne.* »

Cette conception ne manque pas d'intérêt, mais il est impossible actuellement de lui accorder autre chose que la valeur d'une hypothèse.

Supino (*Tumori*, 1934) n'a trouvé dans la littérature que 6 cas de localisation à l'ovaire de la lymphogranulomatose.

Il nous a semblé intéressant de signaler ici les quelques observations de maladie d'Hodgkin avec atteinte endocrinienne, deux cas de diabète insipide, celui de :

— Desbuquois (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1935) signalant l'évolution d'un diabète insipide caractéristique, avec chute des poils, 9 mois après une première poussée évolutive d'Hodgkin chez une femme de 32 ans. Le diagnostic de localisation intracérébrale comprimant la région hypophysaire ou infundibulotubérienne (sans modification radiologique de la selle turcique) est appuyé par une amélioration passagère considérable apportée par la radiothérapie hypophysaire, mais n'a malheureusement pas pu être confirmé par l'examen anatomique, car l'autopsie n'a pas été pratiquée.

— D'Amore (*Gazz. d'Osp.*, mai 1932). Dystrophie adiposo-génitale avec diabète insipide et hemianopsie bitemporale due à une lymphogranulomatose maligne de l'hypophyse chez une femme de 30 ans. Diagnostic rendu très vraisemblable par l'aspect radiologique de la selle turcique, très déformée, irrégulière, mais là encore hypothèse non confirmée par un examen nécropsique.

Si ces deux observations nous permettent de supposer que l'hypophyse peut être envahie par le tissu lymphogranulomateux, elles ne nous apportent cependant aucun renseignement indiscutable. Seule, une observation de Tillgren (*Brit. Journ. of Dermatology*, 1935) de lymphogranulomatose bénigne ou ma-

lady de Schaumann avec diabète insipide et légères modifications radiologiques de la selle turcique, permet d'affirmer la localisation hypophysaire, l'autopsie ayant montré une réaction lymphoïde considérable avec cellules géantes, sans nécrose, du lobe moyen de l'hypophyse.

Si cette observation rend vraisemblable l'atteinte de l'hypophyse dans les deux cas précédents, elle ne permet aucune conclusion sérieuse puisqu'il ne s'agit pas de la même maladie.

— Costanzi (*Diagnosi*, août 1929), dans un article sur les hémopathies avec altérations endocrines, rapporte deux observations intéressantes :

— l'une est celle d'un homme de 55 ans qui, au cours d'une maladie d'Hodgkin, confirmée par une biopsie, a présenté diverses manifestations particulières :

chute des poils (peut-être due à un prurit très intense durant déjà depuis un an),

modification des mains à type acromégaloïde,

épaississement de la peau, devenue brune dans les parties découvertes,

plaques de pigmentation ardoisée sur les lèvres ;

— l'autre, celle d'une femme de 20 ans, chez qui le diagnostic d'Hodgkin demeure très vraisemblable malgré l'absence de biopsie. Cette malade a présenté au cours de l'évolution : un arrêt complet des règles, alors que la palpation abdominale profonde permettait de sentir des masses latéro-vertébrales,

une chute complète de tous les poils en quelques jours (précédée par un prurit intense),

une pigmentation de la peau dans ses parties découvertes,

une déformation des ongles, avec épaissement de leur bord libre.

L'auteur insiste sur le caractère particulier apporté à ces deux observations par l'atteinte des glandes endocrines.

Les phénomènes hématologiques ayant précédé les troubles endocriniens, l'auteur attribue aux ganglions un rôle de filtre, et estime que l'atteinte endocrine est une atteinte toxique due à ce que les ganglions une fois envahis par la lymphogranulomatose, ne peuvent plus continuer leur rôle.

Mais il convient de remarquer que l'autopsie n'a été pratiquée dans aucun des deux cas, il devient dès lors impossible d'affirmer quelles furent en réalité les atteintes endocriniennes.

— De cette étude, il résulte que nous devons être très prudents dans l'interprétation de la galactorrhée au cours de la maladie d'Hodgkin et qu'une fois encore nous sommes réduits aux simples hypothèses.

Par quel mécanisme la maladie d'Hodgkin peut-elle provoquer l'apparition de la galactorrhée ?

L'hypothèse de l'infiltration lymphogranulomateuse de différentes glandes endocrines, dont l'hypothèse est bien certainement la plus séduisante et celle qui nous vient d'abord à l'esprit. Malheureusement, l'examen histologique de l'hypophyse de notre ma-

lade a été très décevant, et il semble que l'on doive chez elle abandonner cette hypothèse, à moins que l'on admette — étant donné qu'au moment de sa mort, la galactorrhée n'existait plus — qu'une infiltration lymphogranulomateuse des glandes endocrines a pu exister puis disparaître.

— Faut-il renoncer à établir une relation directe entre la lymphogranulomatose et des troubles endocriniens, et incriminer les perturbations générales apportées dans l'organisme par la maladie d'Hodgkin ? Les infections, les intoxications altèrent bien souvent ou mieux suppriment la fonction menstruelle. Le même mécanisme peut être en cause dans la lymphogranulomatose et il se peut que les troubles des phanères et la galactorrhée ne soient qu'une simple conséquence de l'aménorrhée.

Faut-il faire jouer, avec Gemmel, un rôle prédominant aux troubles de la sécrétion ovarienne et se demander si les troubles endocriniens ne sont pas primitifs et ne constituent pas le terrain sur lequel se développe la maladie d'Hodgkin ?

Entre ces dernières hypothèses, il reste bien difficile de faire un choix tant qu'on n'aura pas apporté de nouvelles observations de ces formes endocriniennes de la lymphogranulomatose maligne.

7) - ASTHME

Il paraît bien difficile d'établir une relation entre l'asthme et la galactorrhée.

L'observation d'Occhioni de sécrétion colostrale

chez un homme asthmatique ne nous permet aucune discussion puisque nous n'en avons trouvé que le titre, et que nous ignorons absolument si l'histoire clinique détaillée du malade ne nous aurait pas fourni une explication facile : acromégalie par exemple.

Quant à l'observation du docteur Etienne May, elle ne nous permet pas davantage de relier la galactorrhée au syndrome pathologique dominant : l'hydrorrhée bronchique avec réaction asthmatoïde.

Mais l'histoire de la malade nous apparaît comme très complexe et il est important de noter

— un psychisme assez particulier, la malade a, par deux fois, tenté de se suicider et a présenté, pendant toute l'évolution, des manifestations fonctionnelles peut-être hors de proportion avec l'importance réelle des symptômes ;

— une aménorrhée persistante ayant débuté longtemps avant l'apparition de la galactorrhée : les dernières règles remontent à 9 mois avant le début de la maladie et la galactorrhée n'a été remarquée qu'un an environ après le début.

L'examen de l'hypophyse et des ovaires n'a pu être pratiqué, il est donc impossible de tirer des conclusions certaines quant à l'origine de la galactorrhée. Cependant, étant donnée l'histoire clinique, on peut probablement faire jouer un rôle :

— soit au facteur psychique,

— soit, plus vraisemblablement, au facteur génital ; l'aménorrhée ayant précédé de longtemps l'ap-

parition de la galactorrhée ; et cette observation entrerait dans le cadre des galactorrhées d'origine génitale, l'asthme n'ayant constitué, en l'occurrence, qu'un épiphénomène sans aucun rapport avec l'écoulement lacté.

8) - GALACTORRHEE D'ORIGINE PSYCHIQUE

C'est là un chapitre curieux de notre étude. Par quel mécanisme un phénomène purement psychique comme la crainte ou le désir d'avoir un enfant, comme un délire érotique peut-il entraîner une sécrétion lactée, voilà un point particulièrement obscur et difficile à concevoir.

Pourtant, il existe des observations absolument indiscutables de grossesse nerveuse avec galactorrhée.

Pour trouver une explication rationnelle à cette galactorrhée, nous sommes extrêmement démunis ; nous ne possédons naturellement ni résultat d'expérimentation chez l'animal, ni contrôle anatomique hypophysaire chez la femme. Et, si l'existence d'ictère et d'urticaire émotifs montre à quel point les manifestations psychiques peuvent avoir une traduction surprenante, elle n'apporte aucune aide à la solution du problème de la galactorrhée.

Une notion expérimentale peut cependant présenter un gros intérêt : pour Riddle, la prolactine serait la seule hormone hypophysaire capable de créer l'instinct maternel chez la rate vierge.

Mais cela ne nous permet pas de conclure qu'un instinct maternel sans objet, une crainte immodérée d'être enceinte, un délire érotique, peuvent inversement déterminer une production anormale de prolactine.

C'est là une hypothèse séduisante, sans plus, et il nous faut rester, jusqu'à nouvel ordre, dans le domaine des suppositions.

Il est vraisemblable qu'un terrain endocrinien particulier, sans lequel les perturbations psychiques seraient sans effet, est nécessaire à la production lactée : toutes les grossesses nerveuses, loin de là, ne s'accompagnent pas de galactorrhée.

En effet, les malades étudiées sont le plus souvent des femmes mariées depuis plusieurs années, stériles (l'une a fait 5 fausses couches avant sa grossesse nerveuse) ou des femmes ayant des troubles ovariens : sur 13 observations, il n'est fait que 6 fois mention de l'état des règles; 2 malades ont des règles normales, 2 sont dysménorrhéiques, une est aménorrhéique, une hystérique n'a de galactorrhée que pendant des périodes d'aménorrhée et cette dernière malade permet peut-être d'établir une corrélation entre les galactorrhées d'origine ovarienne et les galactorrhées d'origine psychique.

Nous étudierons un peu spécialement l'observation de Reeb (1937) de galactorrhée chez une jeune fille de 19 ans qui redoute d'être enceinte. En effet, cette

observation est la plus complète et la plus récente de toutes celles que nous possédons et fait mention :

— d'un examen du liquide sécrété, ce qui nous permet d'affirmer la galactorrhée;

— d'un excès dans les urines de thyreo et gonadostimuline traduisant un léger degré d'hyperfonctionnement hypophysaire sans qu'il y ait eu malheureusement de recherche de la prolactine;

— d'une insuffisance ovarienne : dysménorrhée, gros ovaire droit douloureux, utérus hypoplasique de type infantile, muqueuse utérine hypoplasique;

— d'un hypofonctionnement thyroïdien.

L'auteur estime que des troubles du système neuro-végétatif et du psychisme peuvent, par un mécanisme *encore inconnu*, déterminer un hyperfonctionnement de la préhypophyse suivi de galactorrhée, et, dans la discussion de son observation, il élimine successivement :

un hyperfonctionnement primaire de l'hypophyse (acromégalie);

un hyperfonctionnement secondaire dû à un hypofonctionnement ovarien et thyroïdien qui détermine un hyperfonctionnement préhypophysaire, traduit par un excès de thyreo et gonadostimuline dans les urines. Il faudrait attribuer à ce même mécanisme la sécrétion de prolactine. Il conclut que la galactorrhée est d'origine psychique, due à un choc psychique

ayant retenti sur l'hypophyse. Mais il insiste sur le fait que cette conclusion demeure à l'état d'hypothèse.

9) - AU COURS DE LA GROSSESSE

Quelques observations font mention d'une sécrétion lactée au cours de la grossesse. Tantôt sécrétion lactée pendant la première grossesse et ne devant pas se reproduire au cours des grossesses ultérieures, tantôt sécrétion lactée chez une multipare n'ayant pas présenté le même phénomène au cours des grossesses précédentes, tantôt enfin sécrétion lactée se répétant à toutes les grossesses.

Ces observations semblent indiquer que l'expulsion du placenta n'est pas indispensable à la lactation. Mais quelques rares observations ne suffisent pas à détruire une thèse solidement établie et, en réalité, une seule d'entre elles, celle de Fulconis (1933) est confirmée par une analyse du liquide sécrété. Toutes les autres passent sous silence cette vérification indispensable. Or, il est maintenant admis (Schultze, 1933, Jeffers, 1935) que la sécrétion colostrale apparaît dès le début de la gravidité, et peut-être certaines de ces observations de sécrétion lactée au cours de la grossesse ne sont-elles que des observations de sécrétion colostrale particulièrement abondante.

De plus, certaines femmes ont été nourrices pendant leur grossesse. Or, nous avons vu que la succion du mamelon peut entraîner l'apparition de la sécré-

tion lactée et il n'est pas impossible que ce facteur mécanique ait parfois joué un rôle.

Reste l'observation de Fulconis. La sécrétion lactée est apparue au 7^e mois d'une 2^e grossesse, le même phénomène s'étant produit au cours de la 1^{re} grossesse. Cette répétition est curieuse et nous permet de suspecter, chez cette malade, des troubles endocriniens qui seraient responsables de la sécrétion lactée.

Nous savons que Gomez et Turner, en 1934, ont trouvé des traces de prolactine dans le sang de la lapine et de la vache gravide.

Leblond, en 1937, a décelé la présence de traces de prolactine dans le sérum de la jument pendant la gravidité.

Pour certains auteurs enfin (Collip), le placenta sécréterait pendant la grossesse une hormone galactogène ou galagénol.

On peut alors penser qu'un trouble endocrinien (insuffisance de la sécrétion de folliculine, ou excès de la sécrétion de prolactine), rompant l'équilibre hormonal, peut se manifester par l'apparition de la sécrétion lactée dès la gestation.

Il est d'ailleurs à noter que l'excitation mécanique a fort bien pu jouer un rôle dans le maintien de la sécrétion lactée chez la malade de Fulconis, car elle a nourri 4 enfants pendant sa grossesse.

10) - LACTATION TRES PROLONGEE

Il nous reste à essayer d'expliquer les observations de lactation extrêmement prolongée que nous avons cru devoir faire entrer dans cette étude.

L'exemple le plus frappant est certainement celui de la fameuse Judith Waterford qui eut du lait sans arrêt pendant 47 ans et qui, en 1831, à l'âge de 81 ans, avait encore un écoulement lacté par le sein gauche.

Il nous semble difficile d'interpréter ces cas autrement que comme relevant d'un hyperfonctionnement hypophysaire.

Les cas d'enfants de 6 ou 7 ans nourris au sein nous permettent de supposer que l'application incessante du stimulus de succion a fini par déterminer, au niveau de l'hypophyse, des modifications histologiques, non plus passagères, mais définitives, modifications histologiques qui, nous l'avons vu, sont très proches de celles de l'acromégalie.

Mais, encore une fois, ce n'est ici qu'une hypothèse impossible à confirmer, puisqu'aucune autopsie n'a été pratiquée.

11) - GALACTORRHEE SANS CAUSE APPARENTE

Nous avons réuni dans ce dernier chapitre les galactorrhées qu'il nous a été vraiment impossible de rattacher à un état pathologique quelconque, soit parce que les observations sont anciennes et incom-

plètes, soit parce que nous n'avons pu trouver qu'un très court compte rendu d'un article.

Nous aurions peut-être mieux fait de les passer sous silence; cependant, comme cette étude n'a la prétention ni d'être définitive, ni d'apporter un éclaircissement durable au problème de la galactorrhée, il nous a semblé préférable de signaler toutes les observations dont nous avons pu retrouver la trace.

CONCLUSIONS

Nous avons étudié successivement :

la physiologie et le mécanisme de la lactation;
les observations de galactorrhée.

Ensuite, en confrontant les étiologies de la galactorrhée aux données physiologiques, nous nous sommes efforcés de trouver une explication pathogénique au plus grand nombre possible de galactorrhées.

Et si, de prime abord, les états pathologiques au cours desquels un écoulement lacté a été observé ne semblent avoir aucun rapport les uns avec les autres, il nous paraît maintenant possible d'établir un lien entre la plupart d'entre eux.

En effet, si nous suivons le trajet de l'arc réflexe correspondant au phénomène de la lactation, nous constatons qu'à chaque étape de ce trajet répondent un ou plusieurs états pathologiques capables de s'accompagner de galactorrhée.

Nous rappelons que l'arc réflexe, tel qu'il a été décrit par Selye, Collip et Thomson en 1934, Ingelbrecht en 1935, est ainsi constitué :

— Voie centripète nerveuse :

terminaisons nerveuses du mamelon;
nerfs rachidiens;
moelle;
encéphale.

— Centre hypophysaire (sécrétion de la prolactine).

— Voie centrifuge humorale.

VOIE CENTRIPÈTE NERVEUSE :

Terminaisons nerveuses du mamelon.

Nous avons vu que la succion du mamelon en dehors de la puerpéralité, de simples manipulations, sont capables de déterminer l'apparition d'une sécrétion lactée.

Nous avons également attribué la galactorrhée observée au cours d'une importante brûlure thoracique, ayant intéressé le mamelon, à une irritation des terminaisons nerveuses.

Nerfs rachidiens.

A cette étape correspondent les observations de galactorrhée au cours du zona, celle de galactorrhée apparue au cours d'un syndrome neurologique créé par l'existence d'une côte cervicale.

Moelle épinière.

Nous avons vu que le tabès, la sclérose en plaques et les myélites, la syringomyélie peuvent s'accompagner de galactorrhée.

Encéphale.

Ici se placent les observations de tumeurs cérébrales, de parkinson post-encéphalitique.

CENTRE HYPOPHYSAIRE :

Le rôle capital joué par l'hypophyse dans le mécanisme de la lactation nous permet de comprendre facilement l'existence et la fréquence de la galactorrhée au cours de l'acromégalie et des tumeurs hypophysaires; et ceci aussi bien chez l'homme que chez la femme, avec cependant une fréquence beaucoup plus grande chez la femme.

VOIE CENTRIFUGE HUMORALE :

Ici il nous faut reprendre successivement les différents facteurs agissant sur la sécrétion de la prolactine.

Folliculine. — L'antagonisme folliculine-prolactine explique la possibilité d'apparition d'une sécrétion lactée dès que l'équilibre hormonal est rompu dans le sens diminution de la folliculine, augmentation de la prolactine.

D'où les observations de galactorrhée après ablation des ovaires et au cours de l'insuffisance ovarienne.

Testostérone. — L'action de la testostérone est identique à celle de la folliculine, une baisse de la testostérone entraîne une augmentation de la prolactine, ceci expliquant les observations de galactorrhée au cours de l'insuffisance testiculaire.

Surrénale. — L'existence de cortico-surrénale est absolument indispensable à la lactation.

Il nous a cependant semblé que les deux observations de galactorrhée avec tumeur surrénale chez l'homme, reconnaissent comme étiologie une insuffisance testiculaire et que c'est à la rupture de l'équilibre testostérone-prolactine qu'il faut attribuer l'apparition de la sécrétion lactée.

Thyroxine. — La thyroïdectomie entraîne une diminution de la lactation. Cependant, le rôle de la thyroxine dans la lactation n'est pas nettement précisé, et c'est encore à une rupture de l'équilibre testostérone-prolactine que nous attribuons la galactorrhée observée au cours d'une maladie de Basedow chez l'homme.

Psychisme. — L'influence du facteur psychique sur la sécrétion de prolactine paraît certaine. Nous rappellerons à ce sujet que, pour Riddle, la prolactine serait la seule hormone hypophysaire capable de créer l'instinct maternel chez la rate vierge.

C'est pourquoi nous plaçons ici les observations de galactorrhée d'origine psychique : grossesses nerveuses, maladies érotiques et hystériques.

Ainsi, nous avons pu, pour chaque étape du trajet de l'arc réflexe, trouver un syndrome pathologique correspondant, mais il importe d'atténuer la rigueur de cet exposé. En effet, au cours de toute cette étude, nous avons souvent insisté sur le manque de précision des explications fournies et sur la fréquence

avec laquelle nous avons dû nous borner à formuler des hypothèses.

Quelques observations très complexes ne se trouvent pas d'une façon évidente à la place où nous les avons classées.

Enfin, certaines galactorrhées peuvent relever de plusieurs causes entre lesquelles nous n'avons pu faire un choix, toutes les explications invoquées demeurant hypothétiques. Ainsi :

La galactorrhée au cours d'une syphilis secondaire avec gonococcie peut reconnaître pour origine :

- une altération syphilitique du parenchyme glandulaire;
- une méningite syphilitique;
- une atteinte gonococcique des testicules.

La galactorrhée de la maladie d'Hodgkin :

- une infiltration lymphogranulomateuse de l'hypophyse;
- des troubles de la sécrétion ovarienne constituant pour Gemmel le terrain sur lequel se développe l'Hodgkin;
- elle peut être enfin une simple conséquence de l'aménorrhée.

De tout ceci il résulte que, si nous nous sommes efforcés de réunir le plus grand nombre possible

d'observations de galactorrhée et de leur donner une explication pathogénique plausible, nous devons rester très prudents dans l'interprétation des faits tant que de nouvelles précisions ne seront pas venues éclaircir davantage le problème de la galactorrhée.

Vu :

Le Doyen,

BAUDOUIN.

Vu :

Le Président de la Thèse :

LOEPER.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

*Le Directeur de l'Ecole Normale Supérieure
chargé des fonctions de Recteur
de l'Académie de Paris :*

CARCOPINO.

BIBLIOGRAPHIE

- ADEODATO FILHO; *Bahia med.*, 1935, t. 6, p. 232.
- ALLEN, GARDNER, RIDDLE; *Endocrinology* 1935, t. 19, p. 305.
- D'AMORE; *Gazz. d'Osp.* 1932.
- ANCEL et BOUIN; *J. Phys. et Path. Gen.* 1911, t. 13, p. 31.
- ANSELMINO; *Zentr. f. Gynak.*, 1936, p. 501.
- APERT; *Bull. Méd. de Paris*, janv. 1931, t. 45, p. 3.
- APERT et DECLETY; 1918, Soc. Méd. Hôp. Paris.
- ARON; *Strasbourg Méd.*, 1935
- ASCHNER; *Wiener Klin. Wochen*, 1932.
- ASDELL; *Am. J. Physiol.*, 1932.
- ASDELL et SEIDENSTEIN; *Proc. Soc. Exp. B.M.*, 1935, t. 32, p. 931.
- ASTWELL; *Proc. Soc. Exp. B.M.*, 1932.
- ASTWOOD et GESCHICKTER; *Arch. Surg.*, 1938, t. 36, p. 672.
- ASTWOOD, GESCHICKTER et RAUSCH; *Am. J. Anat.*, 1937, t. 61, p. 373.
- ATHIAS; *C. R. Soc. Biol.*, 1915, t. 78, p. 410.
- AUDEBERT; *Gaz. Med.*, 1841.
- BAB; *Zentr. f. Gynak.*, 1914.
- BATES; *Cold Spring Harbor*, 1937, t. 5, p. 192.
- BATES, RIDDLE, LAHR; *Am. Journ. Physiol.*, 1937, t. 119, p. 610.

- BERGERET, CAROLI, MILLOT, SIMONNET; Soc. méd. des Hôp. Paris, 1937.
- BERGMAN et TURNER; *J. Biol. Chem.*, 1937, t. 118, p. 247.
- BIRKELT; *Disease of the breast*, 1850.
- BITTORF et MATHIAS; *Berl. Klin. Wochr.*, 1919.
- BOUCHUT; *Hygiène de la Première Enfance*.
- BRADDURY; *Proc. Soc. N.M.*, 1932, p. 212.
- *Thèse Univ.*, Michigan, 1932.
- BRITTON et KLINE; *Am. J. Physiol.*, 1936, t. 115, p. 627.
- BROUHA et COLLIN; *Ann. de Physiologie*, 1935, t. 11, p. 773.
- BROWNELL, LOCKWOOD et HARTMAN; *Proc. Soc. Exp. B.M.*, 1933.
- BURROWS; *J. Path. Bact.*, 1936, t. 42, p. 161.
- CANNON et BRIGHT; *Am. J. of Phys.*, 1931.
- CAPRON; *Thèse de Paris*, 1877.
- CARDANI; *De rerum libri septemdecim*, 1537.
- CARNOT et BOUTTIER; *Bull. et mém. Soc. méd. Hôp. Paris*, 1930, t. 54, p. 392.
- CASA LUIGI; *Annales de Gynécologie*.
- CASTILLO et LANARI; *Semana Med.*, 1933, t. 2, p. 303, t. 1, p. 1.905.
- CHAMPY et KELLER; *C. R. Acad. de Sc.*, 1937, t. 85, p. 302.
- CHAUSSIER; *Leçons de Physiologie*.
- CHIALE; *Gior. ital. di dermat. e sif.*, 1933, t. 74, p. 130.
- CHINNI (M^{me}); *Arch. di ostet e ginec.*, 1918.
- COLLIP, SELYE, THOMPSON; *Proc. Soc. Exp. B.M.*, 1933, p. 913.
- CONDOMINE; *Abst. in P.M.*, 1920.
- CONNON; *Proc. Soc. Exp. B.M.*, 1937, t. 37, p. 52.
- COOKE; *Johns Hopkins Hosp. Bull.*, 1915.
- COREY et BRITTON; *Am. J. Physiol.*, 1931, 1932.
- CORNER; *Am. J. Physiol.*, 1930, t. 95, p. 43.

- CORNER et ALLEN; *Am. J. Physiol.*, 1929.
- COSTANZI; *Diagnosi*, août 1929.
- CREASY; *J. Am. Med. Ass. Chicago*, 1912, t. 8, p. 747.
- CUSHING; *Arch. of internal. medicine*, 1933, p. 487.
- DESBUQUOIS; *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp Paris*, 1935.
- DESCLIN; *C. R. Soc. Biol.*, 1936, t. 122, p. 447.
- *Liège Méd.*, 1936, t. 29, p. 1.089.
- DEVILLERS; *Dictionnaire de Méd. et Chir. pratique*, 1872.
- DEYCH; *Vrach. delo.*, 1934, t. 17, p. 255.
- DIX (John); *Med. Times and Gaz.*, 1856.
- DUVAL (René); *Thèse de Paris*, 1881.
- ELLIOSTON; *Med. Press and Circ.*, 1899.
- ENGSTROM (Otto); *Annales de Gynécologie*, 1889.
- ETIENNE et PAGÈS; *Soc. des Sc. Méd. et Biol. de Montpellier*, 1922-23, t. 4, p. 93.
- EUZIÈRE, VIALLEFON, CASTAGNÉ, LAFON; *Arch. Soc. d. Sc. Méd. et Biol. de Montpellier*, 1934, t. 15, p. 159.
- EVANS; *A. Research Nerv. and Ment. Dis. Proc.*, 1938, t. 17, p. 175.
- EVANS, SIMPSON; *Proc. Soc. Exp. B.M.*, 1929, t. 26, p. 597.
- FAIVRE D'ESNAUX; dans *Gaz. Hôp.*, 1860.
- FALLOURD; *Thèse de Paris*, 1932.
- FAZIO; *Riforma Med.*, 1896.
- FERRY; *Soc. de Biol.*, 1922, t. 2, p. 1.379.
- FITZWILLIAMS; *Proc. Roy. Soc. Med. Lond.*, 1924-25.
- *Sect. Obst. and Gynec.*
- FLORENTIN; *Rev. Méd. de Nancy*, oct. 1936, t. 64, p. 772.
- FOLLEY; *Nature*, London, 1934.
- *Biochemical*, 1936, t. 30, p. 2.262.
- *J. Physiol.*, 1938, t. 39, p. 401.
- *Lancet*, 1938, t. 2, p. 389.

- FONSECA E CASTRO; *Compte rendu Soc. de Biol.*, 1930, t. 105, p. 485.
- FOSS AND PHILIPPS; *Brit. Med. J.*, 1938, t. 2, p. 887.
- FONTÈS (Joaquim); *Soc. de Biol.*, 1923, t. 1, p. 1.321.
- FREUD et DE JONGH; *Acta Brev. Neerland*, 1935, t. 5, p. 47.
- FRÉLICH; *Bull. Soc. Obst. et Gynec.*, Paris, 1920.
- FULCONIS; *Bull. Soc. d'Obst. et de Gynec.*, 1933, t. 22, p. 352.
- GAJKIEWICZ; *Abst. in neur Zentr.*, 1894.
- GARDNER; *Endocrinology*, 1935, t. 19, p. 656.
- GARDNER, GOMEZ, TURNER; *Am. J. Physiol.*, 1935, t. 112, p. 673.
- GARDNER et HILL; *Proc. Soc. Exp., B. M.* 1936, t. 34, p. 718.
- GAUNT et TOBIN; *Am. J. Physiol.*, 1936, t. 115, p. 588.
- GAUTHIER NEVEU; *Lyon Méd.*, 1903, p. 199.
- GELLHORN; *J. Am. Med. Ass. Chicago*, 1908, t. 1, p. 1.839.
- GEMMEL (Arthur); *Brit. Med. J.*, 1923.
- GIBBONS; *Tr. Obst. Soc. Lond.*, 1887, t. 29, p. 59.
- GOMEZ PAMO; *Med Times and Gaz.*, 1883.
- GOMEZ et TURNER; *Proc. Soc. Exp. B.M.*, oct. 1936 et déc. 1936.
- *Proc. Soc. Exp. B.M.*, fév. 1937
- *Proc. Soc. Exp. B.M.*, 1938, janvier; 1938 octobre.
- GOMEZ, TURNER, GARDNER, HILL; *Proc. Soc. Exp. B.M.*, 1937, t. 36, p. 287.
- GREENE (Horace); *New-York Journal of Medicine*, 1832.
- *New-York Journal of Medicine*, 1844.
- GRIFFITH; *Tr. Obst. Soc. Lond.*, 1892, t. 39, p. 491.
- GRILLCUPSALA; 1874. Rapporté dans la *Revue de Hayem*, 1879.
- GRYNFELT; *Thèse de Montpellier*, 1936.
- *Arch. d'anat. micr.*, 1937, t. 33, p. 177.

- GUENEAU DE MUSSY; *Arch. générales de Méd.*, 1856.
- HAENEL; *München. med. Wchnschr.*, 1928, t. 75, p. 261.
- HALBAN; *Arch. f. Gyn.*, 1905.
- HALLAUER; *Zeitschrift f. Gebur. und Gynäk.*, 1910.
- HAMANT; *Bull. Soc. Obst. et Gynec.*, Paris, 1920, t. 9, p. 164.
- HAMMOND et MARSHALL; *Proc. Soc. Exp. B.M.*, 1930, t. 105, p. 607.
- HARTMANN; *Am. J. Anat.*, 1923, t. 32, p. 353.
- HARTMAN, GREENE, BOWEN et THORN; *J.A.M.A.*, 1932.
- HATERIUS; *Proc. Soc. Exp., B.M.*, 1928, t. 25, p. 471.
- HENSCHEN et NAGER; *Corresp. Blatt. f. Schweiz Aerzte*, 1919.
- HENRY (W.-O.); *J. Am. Med. Ass. Chicago*, 1908.
- HERSCHAN (Otto); *Deutsche Med. Wchnschr.*, 1927, t. 53, p. 1.517.
- HOLL; *Deutsche Ztchr. f. Chir.*, 1930.
- HORTELOUP; *Thèse d'Agrégation*, 1872.
- HOUSSAY; *C.R. Soc. Biol.*, 1935, t. 120, p. 496.
- HUMBOLD; *Voyage aux régions équinoxiales du Nouveau Continent*.
- INGELBRECHT; *C.R. Soc. Biol.*, 1935, t. 120, p. 1.369.
- JADASSOHN, VELINGER et ZURCHER; *Helvet. Med. Acta*, 1937, t. 4, p. 199.
- JUMON; *Bull. méd. Paris*, 1938, t. 52, p. 521.
- KNOTT; *Med. Press. and Circ.*, 1899.
- *Amer. Med.*, 1907.
- KRESTIN; *Lancet*, 1932, t. 1, p. 928.
- KURZROCK et O'CONNELL (Paul); *Endocrinology*, 1938, t. 23, p. 476.
- LAHR et RIDDLE; *Am. J. Physiol.*, 1938, t. 123, p. 614.
- LEBLOND; *Rev. Franç. d'Endocrin.*, 1937, t. 15, p. 457.

- *C. R. Soc. Biol.*, 1937, t. 124, p. 1.062.
LEBLOND (Allen) : *Endocr.*, juillet 1937.
LEBLOND (Nelson) : *C.R. Soc. Biol.*, 1937, t. 124, p. 1.190.
LEBLOND (Noble) : *Proc. Soc. Exp. B.M.*, 1937, t. 36, p. 517.
LEPINAY : *Rev. de Path. comparée*, déc. 1932.
LEROY (Raoul) : *Tribune Médicale Paris*, 1910.
LEVENSTEIN : *Anat. Rec.*, 1937, t. 67, p. 477.
LEVINGER : *Zentralbl. f. d. ges. Neurol. u. Psychiat.*, 1928, t. 116, p. 559.
LISSER : *Endocrinology*, 1936, t. 20, p. 567.
LODGE : *Brit. Med. Journ.*, 1912.
LÖESER : *Lancet*, 1938, t. 1, p. 373.
LOPEZ, CARDOZO, KATER, *Nederl. tijdschr. v. geneesk.*, 1938, t. 82, p. 645.
LUCAS : *Trans. Clin. Sc. London*, 1888.
LYONS : *Proc. Soc. Exp. B.M.*, janv. 37; octobre 1937, t. 37, p. 207.
LYONS et CATCHPOLE : *Proc. Soc. Exp. B.M.*, 1933, t. 35, p. 645.
LYONS, CHAIKOFF, REICHERT : *Proc. Soc. Exp. B.M.*, 1933.
LYONS et PAGE : *Proc. Soc. Exp. B.M.*, 1935, t. 32, p. 1.049.
LYONS, PENCHART : *Proc. Soc. Exp. B.M.*, 1936, t. 33, p. 589.
MAC DONALD : *S.G.O.*, 1936, t. 63, p. 138.
MAC EUSN, SELLIE, CORRAV : *Proc. Soc. Exp. B.M.*, 1937, p. 123.
MAC QUEEN (Williams) : *Proc. Soc. Exp. B.M.*, 1935, t. 33, p. 406.
MAGUIRE : *Brit. Med. Journ.*, 1909.
MANISCALCO : *Ann. Ost. ginec.*, 1932.
MANZI : *Arch. di obstet. ginec.*, 1935, t. 42, p. 371.
MARIA : *Thèse de Montpellier*, 1923.
MATHEY : *Thèse de Paris*, 1939.

- MEZBOURIAN; *Arch. de Méd. d. enf. Paris*, 1913, t. 16, p. 687.
- MONDOR; *Journ. Chirur.*, sept. 1935.
- MONTEGRÉ; *Gaz. de Santé*, 1810.
- MONTLAUR; *Bull. Soc. Obst. de Paris*, 1910, t. 13, p. 47.
- MOREAU; *Thèse de Paris*, 1842.
- MOTTA; *Arch. di ostet. e ginec.*, 1934, t. 41, p. 459.
- MURAT et PATISSIER; *Dict. des Sc. Méd. Paris*, 1822.
- MUSSIO, FOURNIER, ALBRILUX, BRINO; *Bull. Ac. Méd. Paris*, 1937, t. 117, p. 64.
- NASCIMENTO GENGLE; *Brazil Med.*, Rio-de-Janeiro, 1905, t. 19, p. 227.
- NATHANSON, FEVOLD, JENNISON; *Proc. Soc. Exp. B.M.*, 1937, t. 36, p. 481.
- LE NÉE; *Soc. de Méd. de Rouen*, 1932.
- NELSON; *Endocrin.*, 1934, t. 18, p. 33.
- *Physiol. Rev.*, 1936, t. 16, p. 488.
- *Am. J. Anat.*, 1937, t. 60, p. 341.
- NELSON et GAUNT; *Proc. Soc. Exp. B.M.*, 1936, t. 34, p. 671.
- *Proc. Soc. Exp. B.M.*, 1937, p. 136.
- NELSON et PEIFFER; *Proc. Soc. Exp. B.M.*, 1930, t. 28, p. 1.
- *Anat. Rec.*, 1931, p. 51.
- NELSON et SIELSER; *Am. J. Physiol.*, 1933, t. 103, p. 374.
- NOEL; *Echo de Médecine des Cévennes*, 1901, p. 207.
- OCCHIONNI; *Gazz. d'osp.*, juillet 1929, t. 50, p. 975.
- OLIVER; *Edimb. Med. J.*, 1912, t. 9, p. 530.
- OSTREICH et SLAWYK; *Virchows Archiv. f. path. Anat.*, 1899.
- PALLOT; *Bull. d'Hist. appliquée à la Physiol.*, 1936, t. 13, p. 90.
- PARRON et CAHANE; *C.R. Soc. de Biol.*, 1932, t. 60, p. 639.
- PARKES; *Proc. Roy. Soc. B.*, 1929, t. 104, p. 189.
- PARKES, WEBER; *Lancet*, 1926, t. 1, p. 1.034.

- PASCALI; *Clinica Ostetrica*, 1929.
- PENCHARZ et LYONS; *Proc. Soc. Exp. B.M.*, 1934, t. 31, p. 1.131.
- PETREQUIN; *Bulletin de thérapeutique*, 1856.
- PLATE (W.-P.); *Gynec. and obst.*, 1933, t. 28, p. 42.
- RASHID-UD-DIN; *Indian M. Rec. Calcutta*, 1896, t. 10, p. 114.
- REEB; *Gynec. and Obst.*, 1937, t. 36, p. 19.
- REECE et TURNER; *Proc. Soc. Exp. B.M.*, déc. 1936, p. 367.
— *Proc. Soc. Exp. B.M.*, janvier 1937, p. 620.
- REECE, TURNER, HILL; *Proc. Soc. Exp. B.M.*, 1936, t. 34, p. 204.
- REYNIER (Gaston); *Thèse de Paris*, 1912.
- RICHER; *Causes célèbres*.
- RIDDLE; *Cold Spring Harbor Symp. on Quant. Biology*, 1937.
- RIDDLE, BATES, DYKSHORN; *Am. J. Physiol.*, 1933, t. 55, p. 191.
- RIESE; *Klin. Wchnschr.*, 1928, t. 7, p. 1.954.
- RIVOIRE; *P. M.*, mars 1932, t. 1, p. 335.
— *P. M.*, 1935, t. 1, p. 204.
- ROBSON; *Proc. Soc. Exp. B.M.*, mars 1937, p. 153.
- ROTH; *Berl. Klin. Woch.*, 1918.
- ROUSSY, CHASTENET DE GERY, MOSNIGER; *Revue Neurol.*, 1932, t. 1, p. 521.
- ROUSSY, HUGUENIN; *Annales de Médecine*, 1937, t. 42, p. 5.
- SAENGER; *Monat. f. Geb. u. gyn.*, 1912.
- SALUS; *Deutsches Arch. f. Klin. Med.*, 1935, t. 177, p. 614.
- SARDI; *C.R. Soc. Biol.*, 1935, t. 120, p. 503.
- SCHACHER (Polycarpus-Fredericus); *Thèse de Paris*, 1842.
- SCHIL; *Thèse de Nancy*, 1912.
- SCHULTZE; *Arch. f. Gynak.*, 1938, t. 166, p. 213.
- SELYE, COLLIP, THOMSON; *Endocr.*, 1934, t. 18, p. 237.

- SELYE, MAC EUEN, COLLIP; *Proc. Soc. Exp. B.M.*, 1936, t. 34, p. 201.
- SELYE, MAC KEOWN; *Proc. Soc. Exp. B.M.*, 1933, t. 31.
- SHARP; *Am. J. Obst. and Gynec.*, 1935, t. 30, p. 431.
- SIEGMUND; *Arch. f. Gynak*, 1932.
- SIMEONE ROSS; *Am. J. Physiol.*, 1938, p. 122.
- *C.R. et Mém. Soc. de Biol.*, 1877.
- SINETY (DE); *Arch. de Physiologie*, 1875.
- SMITH AND SMITH; *Am. J. Physiol.*, 1933, t. 103, p. 356.
- SOUQUES; *Rev. neurologique*, 1^{er} déc. 1932.
- STACK; *Méd. Chirurg., Rev.*, 1832.
- STRICKER et GRUETER; *C.R. Soc. Biol.*, 1928.
- *P.M.*, 1929, t. 37, p. 1.268.
- SUPINO; *Tumori*, 1934.
- THOMAS (André); *Rev. Neurol.*, fév. 1921.
- *P.M.*, 1931, t. 39, p. 1.159.
- THOMAS (André) et KUDELSKI; *Rev. neurol.*, 1932, t. 2, p. 665.
- TILLGREN. *Brit. Journ. of Dermatology*, 1935.
- TURNER et FRANCK; *Endocr.*, 1932, t. 16, p. 92.
- TURNER, FRANCK, GARDNER; *Anat. Rec.*, 1932, t. 53, p. 227.
- TURNER et GARDNER; *Mo. Agr. Exp. Sta. Res. Bull.* 1931, 1932.
- TURNER et GOMEZ; *Mo. Agr. Exp. Sta. Res. Bull.*, 1934.
- TURNER et de MOSS; *Mo. Agr. Exp. Sta. Res. Bull.*, 1934.
- VOGT (Emil); *Zbl. f. Gyn.*, 1909.
- WALTER (Robert); *J. Mt Sinai Hop.*, 1937, t. 3, p. 213.
- WATRIN et FLORENTIN; *C.R. Soc. Biol.*, 1930, t. 104, p. 1.286.
- WHITE, CATCHPOLE, LONG; *Science*, 1937, t. 86, p. 82.
- WOLF; *C.R. Soc. Biol.*, 1937, t. 61, p. 1.887, p. 2.891, t. 124, p. 673.
- YOUNG; *Biochem. J.*, 1938, t. 32, p. 656.

TABLE DES MATIÈRES

HISTORIQUE	11
LIMITATION DU SUJET.....	13
EMBRYOLOGIE, DÉVELOPPEMENT ET HISTOLOGIE DE LA GLANDE MAMMAIRE.....	17
Période embryonnaire.....	17
— impubère	19
A la puberté et aux périodes d'activité sexuelle en dehors de la gestation.....	20
Périodes d'inactivité sexuelle après la puberté.	22
La glande mammaire pendant la gestation....	22
La glande mammaire pendant la lactation....	27
La glande mammaire après le sevrage.....	31
La période sénile.....	31
PHYSIOLOGIE DE LA LACTATION.....	33
Historique	33
Hormones sexuelles en développement de la glande mammaire.....	36
Hypophyse et glande mammaire.....	43
La prolactine	48
Hormone hypophysaire de croissance mam- maire	68
Autres facteurs agissant sur la glande mam- maire	70

OBSERVATIONS	75
ESSAI D'EXPLICATION PATHOGÉNIQUE	129
Lésions génitales et après intervention chez la femme	130
Lésions génitales. Tumeurs surrénales. Mala- die de Basedow chez l'homme	137
Acromégalie et tumeurs cérébrales	144
Galactorrhée d'origine mécanique (suction du mamelon) au cours des affections du né- vraxe et des nerfs rachidiens	148
Syphilis récente	155
Maladie d'Hodgkin	156
Asthme	162
Galactorrhée d'origine psychique	164
Au cours de la grossesse	167
Lactation prolongée	168
Galactorrhée sans cause apparente	169
CONCLUSIONS	171
BIBLIOGRAPHIE	177